Ueber
den Zusammenhang zwischen chemischer Constitution und anästhesierender Wirkung bei aromatischen Oxy-amido-estern.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

hohen philosophischen Facultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Balthasar Pfyl

aus Schwyz (Schweiz).

München

Druck von Val. Höfling, Kapellenstrasse Nr. 3

1898.

Ueber
den Zusammenhang zwischen chemischer Constitution und anästhesierender Wirkung bei aromatischen Oxy-amido-estern.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

hohen philosophischen Facultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Balthasar Pfyl

aus Schwyz (Schweiz).

München

Druck von Val. Höfling, Kapellenstrasse Nr. 3

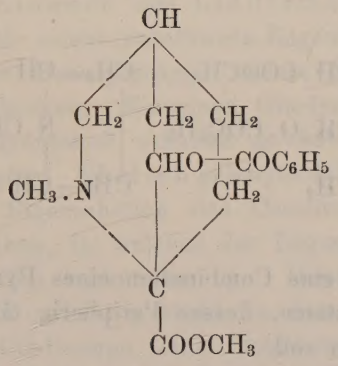
1898.

Meinen lieben Eltern
in Liebe und Dankbarkeit
gewidmet.

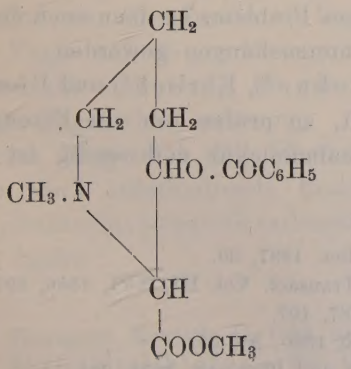
Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Prof. Dr. Alfred Einhorn, auf dessen Veranlassung und unter dessen liebenswürdiger Leitung nachstehende Arbeit ausgeführt wurde, sowie Herrn Geheimrath Dr. A. v. Baeyer meinen wärmsten Dank auszusprechen.

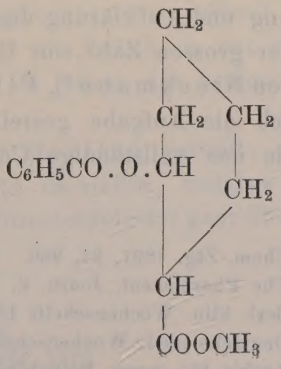
I. Physiologischer Theil.

Die Untersuchungen, welche in den letzten Jahren über die Constitution des Cocaïns ausgeführt worden sind, haben dazu geführt, dasselbe als Benzoyl-ecgoninester aufzufassen und ihm daher folgende Constitution zu ertheilen:

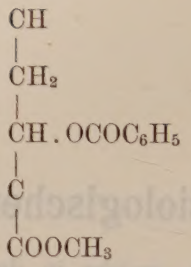


Hiernach erscheint das Cocaïn als Doppelring, zu welchem ein am N methylierter Benzoyloxypiperidincarbonsäuremethylester und ein Benzoylhexahydrobenzoësäuremethylester derartig verschmolzen sind, dass beiden Ringen



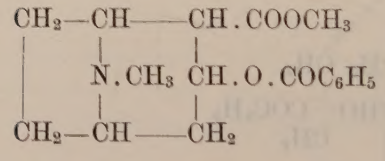


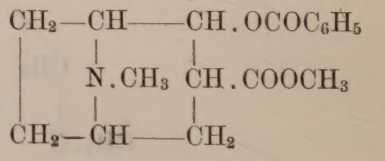
der Athomcomplex:



gemeinsam ist.

Dieser Auffassung hat Willstätter[1]) in allerneuester Zeit eine andere entgegengestellt, die in einer der beiden folgenden Formeln ihren Ausdruck findet:





wonach das Cocaïn eine Combination eines Pyrolidin- und Piperidinringes zu einem Systeme, dessen Peripherie einen Kohlenstoffsiebenring bildet, enthalten soll.

Sofern das Cocaïnmolekül in Hinsicht auf seine physiologische Wirkung betrachtet wird, so muss wohl jeder Forscher die Frage aufwerfen: Welche Factoren im Cocaïnmolekül sind zur Hervorbringung von Anästhesie unbedingt erforderlich oder worin besteht denn eigentlich das Anästhesie erzeugende Princip dieses Alkaloides? Die Ergründung und Aufklärung dieses Problems ist denn auch der Gegenstand einer grossen Zahl von Untersuchungen geworden.

Schon Stockmann[2]), Filehne[3]), Ehrlich[4]) und Poulsson[5]) haben sich die Aufgabe gestellt, zu prüfen, ob zur Erzeugung von Anästhesie das vollständige Cocaïnmolekül nothwendig ist oder ob

---

1) Chem. Ztg. 1897, 21, 986. Ber. 1897, 30.
2) The Pharmaceut. Journ. a. Transact. Vol. III, XVI, 1886, 897.
3) Berl. klin. Wochenschrift 1887, 107.
4) Deutsche med. Wochenschrift 1890, Nr. 32.
5) Archiv für exper. Pathologie und Pharmak. 1891, 301.

vielleicht auch seine Spaltungsprodukte gleiche oder ähnliche Wirkungen zeigen.

Experimentelle Prüfungen haben ergeben, dass weder das entbenzoylirte Alkaloid — der Ecgoninester — noch das durch Verseifung der Gruppe $COOCH_3$ aus demselben entstehende Benzoylecgonin, noch endlich das entbenzoylirte und verseifte Alkaloid — das Ecgonin — Anästhesie zu erzeugen vermögen.

Nach diesen ersten Untersuchungen lag es nicht ferne, die Benzoylgruppe gegen andere Acyle auszutauschen und das Verhalten solcher Alkaloide auf ihre physiologische Wirkung zu prüfen.

In dieser Richtung waren Liebreich[1]), Poulsson, Ehrlich und Filehne beschäftigt.[2])

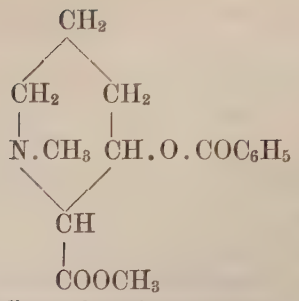
Ihre Arbeiten haben ergeben, dass theils in der Natur aufgefundene, theils von Einhorn und Liebermann synthetisch dargestellte Alkaloide, die solche substituirte Ecgoninester repräsentiren, welche an Stelle der Benzoylgruppe andere Säurereste enthalten, meistens nicht anästhesiren. Einzelnen Gliedern der Reihe jedoch ist die bezügliche Eigenschaft erhalten geblieben, wie z. B. dem Phenylacetylecgoninester. Ehrlich gelangte daher zur Ansicht, dass die anästhesirenden Eigenschaften des Cocaïns nur jenen Cocaïnkörpern erhalten bleiben, in welchen der Ecgoninester mit ganz bestimmten Säureradicalen verbunden ist. Diese bezeichnet er als anästhesiophore — Poulsson sucht in dem Vorhandensein der $COOCH_3$ und C_6H_5CO-Gruppe eine nothwendige Bedingung der Anästhesie —, Filehne endlich, der constatirte, dass eine Reihe benzoylirter Alkaloide (auch solche, die nicht in Beziehung zum Cocaïn stehen, z. B. Benzoyl-Tropin, -Morphin, -Hydrocotarnin, -Chinin, -Cinchonin etc.) anästhesiren, schloss, dass zur Hervorbringung der Anästhesie nur die Benzoylgruppe unbedingt erforderlich sei.

Sofern man das Cocaïn als Doppelringsystem auffasst, so drängt sich die Frage auf, ob zur Erzeugung von Anästhesie das vollständige Cocaïnmolekül nothwendig ist oder ob jedem der beiden Ringe die bezügliche Eigenschaft zukommt.

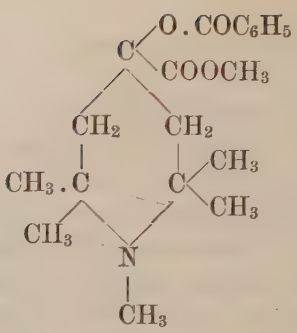
Diese Frage hat sich offenbar Merling gestellt, als er das ebenfalls stark anästhesirende Eucaïn darstellte, welches eine dem N-Methylbenzoyloxypiperidincarbonsäuremethylester ganz ähnliche Constitution besitzt:

---

1) Therapeut. Monatsh. II, 1888, 510.
2) Ehrlich und Einhorn, Ber. 1884, 1870.



N-Methylbenzoyloxypiperidincarbonsäuremethylester.



Eucaïn A.

Prof. Einhorn, der sich ebenfalls mit dieser Frage beschäftigte, kam auf die Vermuthung, dass die Wirkung des Cocaïns vielleicht auf einer Combination des im Alkaloide angenommenen hydroaromatischen Ringes mit den C_6H_5CO- und $COOCH_3$-Gruppen beruhe und bemühte sich daher, der Salzbildung fähige Derivate solcher hydrirten Oxysäureester, speciell die hexahydrirten Benzoyloxyamidobenzoësäureester, darzustellen, Versuche, welche jedoch noch nicht zum Abschluss gelangt sind.

Im Hinblick auf die Thatsache, dass auch zuweilen nicht hydrirte aromatische Substanzen, z. B. das Methylenblau, das Holocaïn (p-Dimethyloxyäthenyldiphenylamidin), das p-Chlorphenol, die Pikrinsäure, überhaupt die zugleich stark antiseptisch wirkenden Phenole, schmerzstillende Eigenschaften besitzen, liess derselbe auch die als Ausgangsmaterial für die zu hydrirenden Verbindungen dargestellten Oxyamidobenzoësäureester, nachdem sie zuvor benzoylirt worden waren, einer physiologischen Prüfung unterwerfen.

Durch Versuche mit dem p-Benzoyl-oxy-m-amidobenzoësäuremethylester und den p-Amido-benzoylsalicylsäureestern wurde constatirt, dass diese, wenn sie auch nicht vollständig zu anästhesiren vermögen, doch die Empfindlichkeit deutlich herabsetzen.

Nach diesem sehr wichtigen Befunde musste Prof. Einhorn folgerichtig die Fragen aufwerfen: Besteht zwischen den acylirten und nicht acylirten Estern das gleiche Verhältniss wie zwischen Cocaïn und dem unwirksamen Ecgoninester, d. h. sind die anästhesirenden Eigenschaften obiger Ester Functionen der in ihnen enthaltenen Acyl- und Carboxyalkylgruppen; ist ferner der Träger ihres basischen Complexes nur von untergeordneter Bedeutung und lässt sich derselbe

wohl durch andere basische Gruppen, vielleicht am einfachsten die Amidogruppe, ersetzen?

Diese Betrachtungen führten dazu, die den benzoylirten Estern zu Grunde liegenden einfachen aromatischen Oxyamidoester ebenfalls physiologisch prüfen zu lassen. — Das Ergebniss dieser Untersuchungen brachte die Ueberraschung, dass die Ester besser zu anästhesiren vermögen, als ihre Acylderivate.

Ich wurde daher mit der Aufgabe betraut, zunächst Oxyamidobenzoësäureester und Acylderivate derselben darzustellen, um sie auf ihr physiologisches Verhalten untersuchen zu lassen.

Günstige Erfolge mit diesen nicht substituirten Oxyamidobenzoësäureestern liessen es als wünschenswerth erscheinen, das ganze Gebiet aromatischer Oxyamidoester einer eingehenden Untersuchung zu unterziehen.

Daher habe ich aus allen hauptsächlichsten Reihen der aromatischen Oxyamidoester Repräsentanten dargestellt und physiologisch untersuchen lassen.

Zur physiologischen Prüfung gelangten folgende Körper:

p-Oxy-m-amidobenzoësäuremethylester.
p-Oxy-m-amidobenzoësäureäthylester.
m-Oxy-p-amidobenzoësäureäthylester.
m-Oxy-p-amidobenzoësäuremethylester.
o-Amidosalicylsäuremethylester.
o-Amidosalicylsäureäthylester.
1-6-Amido-m-oxy-benzoësäuremethylester
1-6-Amido-m-oxy-benzoësäureäthylester.
1-5-Amidosalicylsäureäthylester.
1-5-Amidosalicylsäuremethylester.
Amido-o-Kresotinsäureäthylester.
Amido-m-Kresotinsäureäthylester.
Amido-p-Kresotinsäuremethylester.
Amido-p-Kresotinsäureäthylester.
Amido-m-oxy-p-Toluylsäuremethylester.
α-Amidooxytoluylsäuremethylester.
α-Amidooxytoluylsäureäthylester.
I-Amidooxytoluylsäureäthylester.
II-Amidooxytoluylsäureäthylester.
β-Amidooxytoluylsäureäthylester.
Amidodimethyl-α-resorcylsäureäthylester.
Amidoguajakolcarbonsäuremethylester.

Amidonaphtolcarbonsäuremethylester.
Amidoprotocatechusäureäthylester.
Oxychinolincarbonsäuremethylester.
Oxychinolincarbonsäureäthylester.
Amidooxychinolincarbonsäuremethylester.
p-Benzoyloxy-m-nitrobenzoësäuremethylester.
p-Acetyloxy-m-amidobenzoësäureäthylester.
Anhydroisobutyryl-p-oxy-m-amidobenzoësäureäthylester.
Anhydrobenzoyl-p-oxy-m-amidobenzoësäureäthylester.
N-Benzoyl-p-oxy-m-amidobenzoësäuremethylester.
N-Isobutyryl-p-oxy-m-amidobenzoësäuremethylester.
N-Isobutyryl-p-oxy-m-amidobenzoësäureäthylester.

Herr Dr. Heinz war so freundlich, sämmtliche angeführte Verbindungen auf ihre anästhesirenden Eigenschaften zu prüfen, wofür ich ihm hiemit meinen besten Dank abstatte.

Die erwähnten Ester sowie die gleichzeitig untersuchten einfachen Amidoester der arom. Reihe (z. B. die o-m-p-Amidobenzoësäureester) zeigen localanästhesirende Wirkung, freilich in verschiedener Intensität und mit mehr oder minder unangenehmen Begleiterscheinungen, wie Aetz- und Reizwirkungen. Das Gesammtresultat der physiologischen Prüfungen hat zur Aufstellung folgender Regel geführt:

„Alle aromatischen Amido- und Oxy-amidoester anästhesiren".

Zwei Ester haben besondere Aufmerksamkeit erregt: nämlich der m-Oxy-p-amidobenzoësäuremethylester und der p-Oxy-m-amidobenzoësäuremethylester.

Beide sind bereits unter dem Namen Orthoform und „Orthoform neu" in die medicinische Praxis eingeführt worden. Das Orthoform hat sich unter den Aerzten schon zahlreiche Freunde erworben, wie aus der stattlichen medizinischen Litteratur, die über dasselbe in den letzten Monaten erschienen ist, hervorgeht:

Münchener med. Wochenschrift Nr. 34, 24. August 97. Einhorn und Heinz: „Orthoform, ein Lokalanäst. etc."
dto. Nr. 44, 2. Nov. 97. Neumayer: „Ueber Orthoform".
dto. Nr. 40, 16. Nov. 97. Klausner: „Ueber Orthoform".
dto. Nr. 17, 26. April 98. Dreyfuss: „Combination der Infiltrationsanästhesie mit Orthoform".
Berliner klin. Wochenschrift Nr. 11, 20. Dez. 97. Hirschbruch: „Anästh. von Hautpartien bei kleinen Operationen mit Orthoform".
dto. Nr. 17, 1898. Kallenberger: „Ueber Orthoform".

Le bulletin médical Nr. 94, 21. Nov. 97. Lichtwitz und Sabrazès: „L'orthoforme comme anesthétique et comme antiseptique. Son action dans les dysphagie de causes directes".

dto. Nr. 7, 23. Jan. 98. Lichtwitz: „Traitement de la rhinite vasomotrice (hydroré nasale, fièvre de foins) par l'orthoforme."

Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux Nr. 51, 19. Dez. 97. Boisseau: „De l'orthoforme son emploi en occulistique".

British médical Journal, 5. Febr. 98. Eugène Yonge: „The localtreatment of painfal ulcerations by Orthoform.

Fortschritte der Medizin Nr. 7, 1. April 98, p. 278. Kindler (aus der Prof. Goldscheider'schen Klinik).

Annales des maladies des organes genitourinaires. Noguès: „L'orthoforme son rôle das la thérapeutique des afections douloureures de la vessie".

Academie de medicine, Paris, 10. Mai 98.

Revue de Thérapeutique, 15. Mai 98, p. 325. Blondel: „L'orthoforme en gynécologie".

Semaine médicale 1898, p. LXII. Tschernogoubon.

Société des sciences médicales Lyon, 23. Mai 1898. Bernoud et Garel.

Semaine médicale Nr. 20, 13. April 98. Ginertons.

Zahnärztliche Rundschau (Centralblatt für Zahnheilkunde und Zahntechnik), Berlin, 15. Mai 98. Arthur Bornstein: „Orthoform".

L'odontologie, 30. Mai 98. Bonnard (Prof. à l'école dentaire de Paris): „L'orthoforme et le chlorhydrate d'orthoforme en art dentaire".

Verein für innere Medizin in Berlin, 6. Juni 98. Mosse: „Ueber das Verhalten des Orthoforms im Organismus. Münchener med. Wochenschr. Referat.

Münchener med. Wochenschrift Nr. 26, S. 811. Schech: „Die Laryngitis exsudativa".

dto. Nr. 26, 814. Besold: „Ueber die Miterkrankung des Kehlkopfes bei Lungentuberkulosen".

Deutsche med. Wochenschrift Nr. 26 und Nr. 25. Dr. Mosse (Prof. v. Leyden'sche Universitätsklinik): „Ueber das Verhalten des Orthoforms im Organismus".

Verein für innere Medizin, Discussion: Herzfeld, Jastrowitz, v. Leyden, Goldschneider, Fränkel, Mosse. — Berlin.

Deutsche Zahnärztl. Wochenschrift Nr. 10, Juni 98. Jenssen: „Ueber Orthoform".

Als Auszug aus diesen Berichten möge hier eine kurze Mittheilung über die Eigenschaften des Orthoforms im Vergleich zu den andern Anästhetica folgen:

Alle bis jetzt bekannten Localanästhetica (Cocaïn, die Eucaïne, Tropococaïn, Holocaïn) können nur in Form ihrer Salze zur Anwendung gebracht werden, da die freien Verbindungen reizen. Die Salze aber sind sehr leicht löslich, werden somit rasch resorbirt und wirken relativ kurze Zeit, höchsens $^1/_4$ Stunde. Sie sind sämmtliche sehr giftig und bewirken krankhafte Nebenerscheinungen. Eine antiseptische Wirkung ist bei keinem constatirt worden.

Im Gegensatz hierzu ist Orthoform gänzlich ungiftig (einem Krebskranken wurden sogar mehrere Kilo applicirt) und bewirkt niemals unangenehme oder schädliche Begleiterscheinungen. Da es ein sehr schwer löslicher Körper ist, so bleibt es längere Zeit auf der schmerzhaften Stelle liegen, ohne resorbirt zu werden und entfaltet dauernd 7—30 Stunden, ja in einzelnen Fällen 3—4 Tage seine schmerzstillende Wirkung. Wie die neuesten Untersuchungen (in der v. Leyden'schen Berlinerklinik, in der Heilanstalt Falkenstein i. Taunus, in hiesigen Kliniken) besonders darthun, besitzt das Orthoform als Phenolderivat auch antiseptische „sehr stark eiweissfäulnisswidrige" Eigenschaften und verhindert als gutes Desinficiens jede Eiterbildung.

Ferner ist seine secretionsbeschränkende Wirkung hervorzuheben. In Vereinigung der anästhesirenden, desinficirenden und secretionsbeschränkenden Eigenschaften befördert Orthoform den Heilungsprozess und schliesst das öftere lästige Wechseln der Verbände aus.

Damit Orthoform zur Wirkung gelangt, ist es erforderlich, dass dasselbe mit Nervenendigungen in Berührung kommt. Hiernach müssen also Substanzverluste vorliegen und ist es begreiflich, dass Orthoform durch intakte Schleimhäute hindurch nicht wirken kann. Cocaïn durchdringt im Gegensatz hierzu auch die Schleimhäute und findet auch besonders Anwendung zu Injectionen. Versuche, mit den Salzen des Orthoforms, in letzterer Richtung, sind leider nicht geglückt, da seine Salze Irritationen verursachen. Dennoch empfiehlt Prof. Bonnard das HCl-Salz in 5proc. Lösung zu Injectionen bei Zahnextractionen in Fällen von Cocaïnidiosynkrasie.

Es möge mir gestattet sein, einen kurzen Ueberblick über die Krankheitsfälle, bei denen Orthoform bis jetzt Anwendung fand, zu geben.

Man gebrauchte Orthoform mit gutem Erfolge:

Bei Substanzverlusten der äussern Haut (frische Verletzungen, Quetschungen, Brandwunden III. Grades, Transplantationen, varicöse, luetische, carcinomatöse Ulcerationen, Rhagaden etc.).

Bei Substanzverlusten der oberen Luftwege (Carcinoma und Phtysis larynx, pharynx, pulmon., Rhinitis, Zahncaries, Zahnoperationswunden etc.).

In der Gynäkologie (Cervix-Dilatationen, besonders brusque).

In der Ophthalmologie (Cornea und Conjunctivaaffectionen).

Bei Operationen in Combination mit der Schleich'schen Infiltrations-Anästhesirungsmethode, wobei Wiederkehr und Nachwirkung von Schmerzen dauernd ausblieb.

Als schmerzstillendes Mittel bei der Application einer alkoholischen Arseniklösung auf Epithelcarcinom.

Bei subcutanen Injectionen von unlöslichen Hg-Verbindungen.

Bei Blasen-, Harnröhrenleiden, spec. bei Gonorrhöe und Cystitis bei ex- und interner Anwendung.

Bei kleineren Operationen von Hautpartien.

Bei electrotermischer Tonsillotomie.

Beim runden, wie beim exulcerirten Magencarcinom.

Im letzten Falle und bei Kehlkopfcarcinom kann Orthoform geradezu als Diagnosticon verwendet werden, um zu entscheiden, ob offene Wunden verhanden sind oder nicht.

Bei innerer Anwendung lässt sich Orthoform im Harn mit Phenolreactionen und Ueberführung in Azofarbstoff nachweisen; es vermehrt die Mengen der Aetherschwefelsäuren im Harn und scheint an Schwefelsäure gebunden den Organismus zu verlassen.

Die Anführung der speciellen physiologischen Befunde aller andern Amidooxyester würde viele Repetitionen veranlassen und dürfte in Anbetracht des bereits erwähnten Gesammtresultates überflüssig sein. Sie möge mir daher erspart bleiben.

II. Chemischer Theil.

Allgemeines.

Um zu den arom. Oxy-Amidoestern zu gelangen, wurden meistentheils drei Wege eingeschlagen:

a) Säure, Nitrosäure, Amidosäure, Amidoester.

b) Säure, Säureester, Nitroester, Amidoester.

c) Säure, Nitrosäure, Nitroester, Amidoester.

Die zwei letzten Verfahren erwiesen sich als bedeutend vortheilhafter; b) ist noch besser als c) und wurde in den meisten Fällen benutzt. Auf diese Weise war es erforderlich, 68 Körper neu darzustellen.

Dabei kamen alle gebräuchlichen Esterificirungs-, Nitrirungs- und Reductionsmethoden in Anwendung, von welchen ich die zweckentsprechenden ausgewählt und erheblich verbessert habe. Alle bekannten Nitrirungsverfahren versagten bei der Darstellung eines festen Nitroproduktes des Protocatechusäureäthylesters. Ein Versuch, den Körper in Essigätherlösung mit conc. HNO_3 zu nitriren, der vortrefflich gelang, führte mich zur Auffindung eines neuen zweckmässigen Nitrirungsverfahrens.

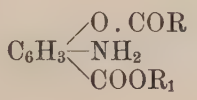
Als Reductionsmittel hat sich eine neu eingeführte $HClSnCl_2$-Eisessiglösung ganz besonders bewährt.

Um unnöthige Repetitionen sowohl hier als im speciellen Theil zu vermeiden, habe ich die verbesserten und neuen Esterificirungs-, Nitrirungs- und Reductionsverfahren an der Spitze des speciellen Theiles zusammengestellt.

Obwohl eigentlich von den neu dargestellten Nitrosäuren, Nitroestern, Amidoestern etc. in chemisch-theoretischer Hinsicht nichts Neues zu erwarten ist, so glaube ich dennoch einige interessante

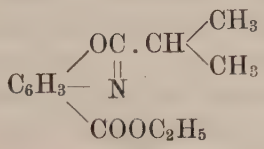
Thatsachen gefunden zu haben, die es verdienen, speciell erwähnt zu werden.

I. Bei der Reduction der p-Acyloxy-m-nitrobenzoësäureester erhielt ich niemals die zugehörigen Amidoester von der Formel:

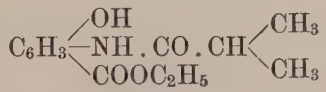


welche voraussichtlich wohl in verdünnten NaOH unlöslich, in verdünnten Mineralsäuren dagegen löslich sein sollten.

Bei der Reduction des p-Isobutyryl-oxy-m-nitrobenzoësäureäthylesters isolirte ich nun einerseits ein in verdünntem NaOH und in verdünnten Säuren unlösliches farbloses Oel, das in Rücksicht auf dieses Verhalten und zufolge der Analysen als Anhydroverbindung des normalen Reductionsproduktes aufzufassen ist von der Constitution:



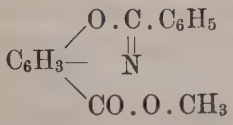
anderseits einen in NaOH löslichen, in Säuren unlöslichen Körper, der daher als am N isobutyrylirte m-Amido-p-oxybenzoësäureester von der Formel:



anzusprechen ist.

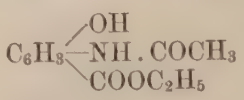
Ebenso resultirten bei der Reduction des p-Benzoyl-oxy-m-nitrobenzoësäuremethylesters zwei entsprechende Verbindungen.

Die eine ist in verdünnten Säuren und in NaOH unlöslich, die andere in NaOH löslich, in Säuren dagegen unlöslich. In Uebereinstimmung mit den Analysen ist die erstere eine Anhydroverbindung:



die letztere am N acylirt.

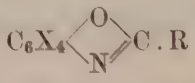
Aus dem p-Acetyloxy-m-nitrobenzoësäuremethylester endlich war lediglich nur ein Reductionsprodukt zu erhalten, das in verdünnten Säuren unlöslich, in NaOH aber löslich ist. Dasselbe wurde demzufolge und durch die Analyse als am N acylirte Verbindung



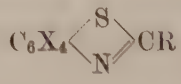
erkannt.

Sofern man die am N acylirten Verbindungen in Beziehung zu ihren am O acylirten Muttersubstanzen betrachtet, so beobachtet man eine Wanderung der Acylgruppen vom O an den N:

Diese merkwürdige Umlagerung, sowie die besprochene Anhydridbildung lassen sich mit ähnlichen bekannten Vorgängen in Parallele stellen. So liefern z. B. o-Amidophenol, 3-5-Pseudodiaminocumenol, 3-5-Diaminocavracol, 2-6-Diaminotymol, die o-Amidonaphtole etc. bei der Einwirkung von Säurechloriden oder Anhydriden Condensationsprodukte von der Formel:



ebenso die Thiole:



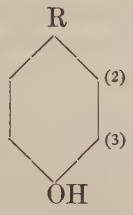
Im Gegensatz hierzu bilden die m- oder p-Amidophenole niemals Anhydride.

Es ist demnach ein charakteristisches Verhalten der o-acylirten Amidophenole und o-Amidothiole leicht H_2O abzuspalten.

Auf Grund dieses allgemeinen Befundes möchte ich Veranlassung nehmen, diese Reaction zur Ermittelung der Constitution von Amidophenolen und Amidothiolen zu empfehlen.

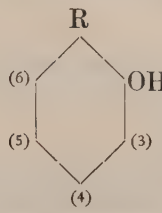
Man acylirt die betreffenden Phenole in Gegenwart eines H_2O-entziehenden Mittels und constatirt durch das Verhalten der entstandenen Verbindung gegen Säuren und Alkalien, ob Condensation eingetreten ist oder nicht.

Dieses Verhalten lässt unter allen Umständen Schlüsse ziehen auf die Constitution einer vorliegenden Verbindung, z. B.:



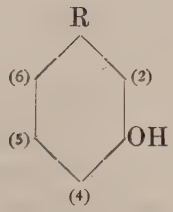
NH_2?

Condensation bestimmt Stellung (3); das Ausbleiben derselben (2).



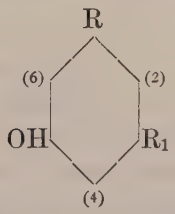
NH_2?

Condensation schliesst (4), (5), (6) aus und bestimmt (3); das Ausbleiben schliesst (3) aus.



NH_2?

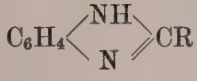
Condensation schliesst (6) und (5) aus; das Ausbleiben (2) und (4).



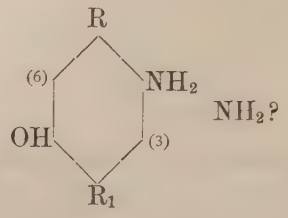
NH_2?

Condensation schliesst (2) aus; das Ausbleiben bestimmt (2) etc.

Ich habe noch einen speciellen Fall anzuführen. Sofern nämlich 2 Amidogruppen in o-Stellung vorhanden sind, so können auch diese bekanntlich unter H_2O-Austritt reagiren unter Bildung von Derivaten des Imidazols:



Handelt es sich nun um die Constitutionsbestimmung von Diamidophenolen, so wird voraussichtlich das Verhalten der mit Säurechloriden oder Anhydriden entstehenden Verbindungen gegen Alkalien und Säuren vollkommen entscheidend sein, z. B.:



Wenn NH_2 sich in (3) befindet, so ist das Condensationsprodukt in Alkalien löslich, nicht aber in Säuren; wenn in (6) so verhält sich das Reactionsprodukt umgekehrt.

Bezüglich der Gruppenwanderung möchte ich vor allem den Beweis führen, ob eine solche überhaupt stattgefunden hat oder ob die Anhydroverbindung als Zwischenglied der am O und N acylirten Verbindung zu betrachten ist.

Die beiden Ester konnten auf folgende Weise entstanden sein:

I. $C_6H_3(OCOR)(NO_2)(COOR_1) \rightarrow C_6H_3(OCOR)(NH_2)(COOR_1) \rightarrow C_6H_3(O{-}N{=}C.R)(COOR_1) \rightarrow C_6H_3(OH)(NH.COR)(COOR_1)$

II. $C_6H_3(OCOR)(NO_2)(COOR_1) \rightarrow C_6H_3(OCOR)(NH_2)(COOR_1) \rightarrow C_6H_3(OH)(NH.CO.R)(COOR_1) \rightarrow C_6H_3(O{-}N{=}C.R)(COOR_1)$

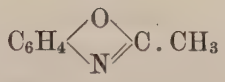
Nach I muss die am N acylirte Verbindung sich aus dem Anhydroester durch H_2O-Aufnahme gebildet haben. Diese Aufspaltung konnte erfolgen durch Erwärmen der Reductionslösung oder durch die Anwesenheit von NaOH bei der Trennung der Ester. Der Anhydrobenzoyl p-oxy-m-Amidobenzoësäuremethylester wurde daher (wie bei der Reduction) mit alkalischem HCl erwärmt und hernach mit verdünntem NaOH behandelt. Derselbe blieb jedoch unverändert und auch nicht eine Spur von entstandener N-acylverbindung war zu entdecken. Ganz gleich verhält sich auch das analoge Ladenburg'sche[1]) Benzoyl-Amidophenol:

$$C_6H_4(O{-}N{=}C.C_6H_5).$$

1) Ber. 9, 1524.

Also konnte die N-Benzoylverbindung nicht aus dem Anhydroester entstanden sein und folglich ist nur der zweite oben angeführte Weg möglich: es musste vorerst die Benzoylgruppe an den N wandern und dann erfolgte erst theilweise Condensation. Der gleiche Vorgang ist wohl auch bei den N-Isobutyryl- und Acetylestern anzunehmen.

Dass ich bei der Reduction des Acetyl-p-oxy-m-nitrobenzoësäureäthylesters nur den N-Acetyl-p-m-Amidobenzoësäureäthylester erhielt, erklärt sich hiernach einfach durch das Ausbleiben der Condensation. Dies steht im trefflichen Einklang mit den Angaben von Ladenburg, der gefunden hat, dass das Aethenylamidophenol:



nur bei Gegenwart von H_2O entziehenden Mitteln aus dem Acetylamidophenol entstehen kann.

Allgemeine Fälle von intermolekularen Atomverschiebungen sind in unserer Litteratur sehr häufig beschrieben. Ich möchte diese Vorgänge in zwei grosse Kategorien ordnen.

Zu der einen Klasse rechne ich die complicirteren Athomverschiebungen, bei denen mehrere Athome die Plätze wechseln unter Veränderung des ursprünglichen Bindungsverhältnisses.

Ich nenne z. B. die Beckmann'sche Umlagerung von Ketoximen in Säureanilide; die Erlenmayer'sche Regel[1]), nach welcher eine OH-Gruppe, die sich an einem C, das mit seinem Nachbar C doppelt gebunden ist, sich unter Bildung von Aldehyden und Ketonen umlagert:

den Uebergang von ungesättigten Säuren in Laktone:

1) Ber. 13, 309; 25, 1781.

die Umlagerung von Allylrhodanat in Allylrenföl

$$C_3H_5S—CN \longrightarrow SC=N—C_3H_5$$

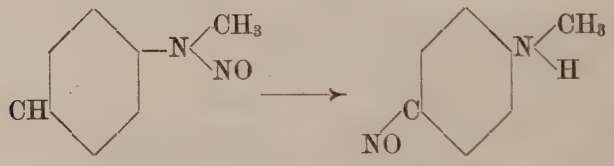
oder von Carbylaminin in Nitril

$$C_6H_5—N=C \longrightarrow C_6H_5CN \quad \text{etc.}$$

Zur zweiten Klasse gehören diejenigen Fälle von intermolekularen Athomverschiebungen, bei denen das Bindungsverhältniss erhalten bleibt und nur zwei Radicale ihre Plätze tauschen. Von dieser Art sind vor allem die Umlagerungen von Cl und H in Chlorstickstoffverbindungen, von denen einige angeführt werden mögen: das Dichloräthylamin von Würtz[1]), das Chinonchlorimid von Schmitt und Bennewitz[2]), das Chinondichlordiimid von Crause[3]), das Chloracetanilid von Bender[4]), das Pseudochlorcarbostyril und der Carbostyrilunterchlorigsäureester von Einhorn und Lauch[5]) etc.

Alle diese Cl-Stickstoffverbindungen verwandeln sich in Isomere, wobei lediglich nur ein Platzwechsel von Cl und H stattfindet.[6])

Ich nenne noch die Reaction von Fischer und Hepp:



nach welcher Phenylnitrosoamin in Nitrosomonomethylanilin sich umlagert; die Umlagerung von Azoamidoverbindungen in Amidoazokörper:

$$C_6H_5NN.NH.C_6H_5 \longrightarrow C_6H_4\begin{matrix}NH_2\\ NN.C_6H_5\end{matrix}$$

die Benzidinumlagerung:

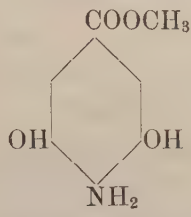
$$C_6H_5NH.NH.C_6H_5 \longrightarrow C_6H_4\begin{matrix}NH_2\\ C_6H_4NH_2\end{matrix}$$

---

1) Ber. 9, 146.
3) J. pr. (2) 8, 2.
3) Ber. 12, 42.
4) Ber. 19, 2272.
5) A. 243, 350.
6) Z. B.

Unsere Umlagerung repräsentirt einen neuen, sehr einfachen Fall dieser Kategorie.

II. Besondere Aufmerksamkeit haben noch folgende Körper auf sich gelenkt: die Amidoderivate der α-Resorcylsäure, der Amidoprotocatechusäureester und der Amidooxychinolincarbonsäureester. Die Darstellung des Amido-α-Resorcylsäureesters von der Formel:



ist leider missglückt. Derselbe wäre desshalb von Interesse gewesen, weil er gewissermaassen ein verdoppeltes Orthoform darstellen würde. Durch Reduction des Azobenzol-α-Resorcylsäureäthylesters erhielt ich zweifellos diesen Ester in Lösung. Derselbe sowie sein HCl-Salz aber ist total unbeständig. Beide verschmieren schon beim Stehen an der Luft. Ebenso verhält sich der Monomethylamidoresorcylsäureäthylester. Den HCl-Diamidoresorcylsäureäthylester erhielt ich für einen Moment als weisse krystallinische Masse, die aber sofort roth bis schwarz wird und verschmiert. Der Mono-Amidodimethyl-α-resorcylsäureäthylester erwies sich jedoch als beständig. Zu meiner grossen Ueberraschung gelang es mir nun, ein Isomeres des überaus zersetzlichen Amido-α-Resorcylsäureesters, nämlich den Amidoprotocatechusäureester, als vollkommen luftbeständige, in schwach gefärbten weissen Nädelchen krystallisirende Substanz zu bekommen. Dessen HCl-Salz konnte ich sogar in verdünntem Eisessig ohne Zersetzung eindampfen. Die Beständigkeit dieser Verbindung ist um so merkwürdiger, weil man die freie und HCl-Amidovanillinsäure, sowie die freie und HCl-Amidoveratrumsäure wegen „ungemeiner Unbeständigkeit“ [1]) nicht isoliren konnte. Da die Protocatechusäure in sehr vielen pharmaceutisch und technisch wichtigen Stoffen (Benzoë, asa foetida, Catechin, Eugenol, Myrrha Kino etc.) enthalten ist, so hat man sich von jeher bemüht, Derivate derselben darzustellen und es ist daher zweifellos anzunehmen, dass Versuche, Nitro- oder Amidoverbindungen der Säure oder des Esters zu erhalten, missglückt sind. Dasselbe ist wohl auch bei der α-Resorcylsäure, sowie bei den übrigen Dioxybenzoësäuren zu prätendiren. Diese Säuren spalten

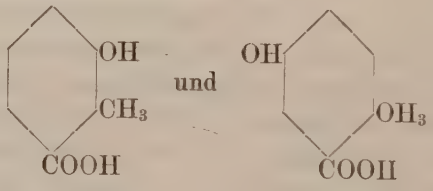
1) Ber. 11, 131—137.

beim Nitriren mit grosser Leichtigkeit CO_2 ab. Schon die Nitrovanillinsäure konnte aus diesem Grunde nicht direct erhalten werden.

Ich habe noch den Amidooxychinolincarbonsäuremethylester zu erwähnen. Ein ähnlicher Körper ist noch nicht beschrieben.

Beim Kochen der Oxychinolincarbonsäuren mit Sn und HCl wurden ganz allgemein Tetrahydroprodukte erhalten.[1]) Es ist daher von Interesse zu erfahren, ob der Nitrooxychinolincarbonsäuremethylester bei seiner Reduction auch 4H addirt oder nicht. Wahrscheinlich infolge der Reduction bei gewöhnlicher Temperatur erhielt ich die normale nicht hydrirte Verbindung.

III. Bei den Nitrirungen der verschiedenen Säuren wurde eifrig auf Isomere gefahndet. Bei den o-p-m-Kresotinsäuren wurden zwar neben den unten beschriebenen Körpern noch andere Nitrirungsprodukte erhalten, aber in so geringer Menge, dass sich eine eingehendere Untersuchung bei dem Zwecke der Arbeit nicht lohnte. Die Oxytoluylsäuren:



lieferten bei der Nitrirung in guten Ausbeuten je zwei Isomere, deren Trennung nicht geringe Schwierigkeiten verursachte, aber tadellos durchgeführt wurde. Bei den anderen Säuren machten sich Isomere nicht bemerkbar.

IV. Nicht uninteressant dürften folgende Beobachtungen sein: Die Phenolreaction mit $FeCl_3$ bleibt mit Ausnahme der Nitrooxychinolincarbonsäureester bei sämmtlichen Nitroestern aus. Die Oxysäure und Nitrooxysäure geben theilweise charakteristische Färbungen, die jedoch beim Ansäuern verschwinden. Die Oxyamidoverbindungen reagiren hingegen alle unter intensiver Färbung der Reactionsmasse. Die Farbe verschwindet beim Ansäuern nicht.

Die acylirten Amidoester reagiren mit $FeCl_3$ nicht mehr.

---

1) Lippmann, Fleissner, M. 8, 316, 304. Schmitt, Engelmann, B, 20, 1219.

III. Specieller Theil.

Einleitung.

In fast allen Fällen bewährt sich folgende allgemeine Vorschrift für die von mir vorgenommenen Esterificirungen:

Man löst den zu esterificirenden Körper in absolutem Alkohol oder suspendirt denselben in der ca. 10fachen Menge absoluten Alkohols, tropft vorsichtig $^1/_4$—$^1/_3$ der angewandten Substanzmenge reine conc. H_2SO_4 dazu und erwärmt auf dem Wasserbade ca. 5—10^{hr} unter Rückfluss oder

man suspendirt oder löst den Körper in dem oben angegebenen Verhältniss in absolutem Alkohol und leitet absolut trockenes HCl-Gas bis zur Sättigung ein und erwärmt gleichfalls 5—10^{hr} oder

in Fällen, in welchen sich die Säure der Exterificirung hartnäckig entzieht, leitet man HCl in die alkoholische Lösung oder Suspension ein und tropft $^1/_5$ der Substanzmenge conc. reine H_2SO_4 dazu und kocht wie oben.

Jede Spur von Feuchtigkeit muss vermieden werden.[1]) Um sicher zu sein, dass die Reaction beendet ist, verdunstet man eine Probe der Reactionsmasse und prüft, ob die Substanz in verdünntem $NaHCO_3$ oder Na_2CO_3 sich noch löst. Löst sich nichts mehr oder sehr wenig, so dunstet man den Alkohol in einer Schale bis zu kleinem Volumen ein, versetzt mit verdünntem Na_2CO_3 resp. $NaHCO_3$, worauf sich der Ester ausscheidet und die Säure gelöst wird.

Man gewinnt die Ester qualitativ wie quantitativ am besten, wenn man dieselben der alkalischen Flüssigkeit direct mit Aether,

1) Um Feuchtigkeit beim Einleiten von HCl absolut auszuschliessen, versieht man den Kolben mit 2mal durchbohrtem Kork, in welchen zwei Chlorcalciumröhrchen passen, das eine zum Einleiten der 2mal mit H_2SO_4 getrockneten HCl, das andere zum Ableiten nach der Sättigung.

resp. Chloroform entzieht. Den mit H_2O gewaschenen Aetherextract lässt man mit Vortheil bei gewöhnlicher Temperatur verdunsten.

Für Nitrirungen eignen sich am besten die nachstehend beschriebenen drei Verfahren:

a) Man löst den Körper in Eisessig, fügt eine 7,5 proc. Solution von Eisessig mit der berechneten Menge HNO_3[1]) hinzu. Diese Mischung reagirt meistens schon in der Kälte, sonst erwärmt man vorsichtig oder fügt einige Tropfen conc H_2SO_4 hinzu. Beim Verdünnen mit H_2O scheidet sich die Hauptmenge des Nitrokörpers meistens direct aus, den Rest gewinnt man durch Aussalzen und Ausäthern. — Um eine Oxydation des Körpers zu verhüten, ist es meistens erforderlich, die Reactionsflüssigkeit zu kühlen. Durch Zusatz von Essigäther kann man den Gefrierpunkt der Mischung bedeutend erniedrigen und den Verlauf der Reaction reguliren.

b) Die Substanz wird in Essigäther gelöst und dazu eine Mischung der berechneten Menge HNO_3 mit der 10fachen Menge Essigäther gegeben und hierauf erwärmt. Beim Erkalten und Verdunsten des Essigäthers krystallisirt dann meistens der Nitrokörper aus. Zur Vorsicht schüttelt man mit Vortheil die Essigätherlösung mit H_2O, wodurch eventuell überschüssige HNO_3 entfernt wird.

c) Man löst einen Theil des zu nitrirenden Körpers in der 10fachen Menge reiner conc. H_2SO_4 am Rührwerk bei -10^0 und tropft sorgfältig die berechnete Menge HNO_3 in doppeltem Volumen H_2SO_4 dazu oder trägt die berechnete Menge HNO_3 ein. Das Reactionsprodukt wird hierauf langsam unter beständigem Rühren und Vermeidung einer Temperaturerhöhung auf Eis gegossen, wobei der Nitrokörper meistens ausfällt oder durch Aussalzen und Ausäthern zu gewinnen ist.

Die rohen Nitrokörper sind sehr oft durch Schmieren oder Oele sehr stark verunreinigt und werden ganz allgemein durch Waschen mit verdünntem Alkohol oder mit Chloroform oder Essigäther krystallisationsfähig.

Für Reductionen von Nitrokörpern bietet folgendes Verfahren bedeutende Vortheile:

a) Der zu reducirende Körper wird mit der berechneten Menge Sn oder $SnCl_2$ gemischt, mit conc. HCl übergossen und dazu ein Lösungsmittel des betreffenden Körpers (Aether, Alkohol, Essigäther, Eisessig etc.) gegeben. Es tritt dann die Reaction schon in der Kälte ein. Alkohol und Eisessig sind schlechte Lösungsmittel für die entstehenden Sn-Doppelsalze und erleichtern deren Isolirung. Bei Aetherzusatz löst

---

1) Die HNO_3 wurde stets vorher mit Harnstoffnitrat ausgekocht.

sich das entstehende Sn-Doppelsalz meistens ebenfalls in diesem Lösungsmittel und kann beim Verdünnen der Reductionslösung mit H_2O abgehoben werden.

Ein auf diese Weise ausgeführter Reductionsversuch, bei dem auf Zusatz von Eisessig stürmische Reaction eintrat, hat mich zur Herstellung folgender Reductionslösung veranlasst:

225 g (1 Mol.) $SnCl_2$ wird fein zerrieben in ca. $^1/_2$ Liter Eisessig eingetragen und hierzu bis zur Sättigung HCl geleitet. Durch Schütteln bringt man so viel als möglich in Lösung und lässt dann die Flüssigkeit mehrere Tage stehen.

Ungelöstes und Verunreinigungen bringt man dann mit Decantiren und Filtriren weg und verfügt dann über ein Reductionsmittel, das folgende Vortheile vor allen andern hat:

1. Es reagirt schon in der Kälte und äusserst energisch ohne die Ester zu spalten.

2. Während die Nitrokörper in dieser Flüssigkeit fast ausnahmslos spielend löslich sind, werden im Gegensatz dazu die Amidokörper daraus abgeschieden. Die bei der Reduction entstehenden Schmieren bleiben gelöst. Die Isolirung der Amidokörper ist daher bedeutend erleichtert.

3. Verdünnt man diese Reductionslösung, sofern das Amidoprodukt sich nicht vollständig ausgeschieden hat, mit H_2O und entfernt das Sn, so kann man das Filtrat eindampfen ohne eine Zersetzung oder Oxydation des HCl-Salzes zu riskiren. Die HCl-Essigsäure ist ein sehr schlechtes Lösungsmittel für HCl-Salze. Beim Eindampfen ihrer Lösung auf $^1/_4$ Vol. krystallisiren dieselben meistens aus. — Währenddem z. B. der HCl-Amidoprotocatechinsäureäthylester beim Eindampfen der wässrigen HCl-Lösung nur mit schwarzen Verunreinigungen und amorph zu erhalten ist, fällt derselbe beim Eindunsten der wässrigen HCl-essigsauren Lösung auf $^1/_3$ Vol. in schönen weissen, reinen Krystallen aus.

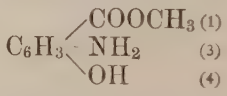
Ein für Ester ebenfalls sehr zu empfehlendes Reductionsverfahren ist das mit $SnCl_2$ und alk. HCl. Dasselbe soll dem obigen dann vorgezogen werden, wenn der Nitrokörper in Alkohol sich leichter löst als in Eisessig.

Da es sich gezeigt hat, dass bei der Auflösung von $SnCl_2$ in alkoh. HCl stets braune harzige Massen ausgeschieden werden, welche die Isolirung der Amidoprodukte sehr erschweren, so müssen dieselben vor der Reduction entfernt werden.

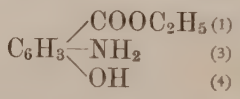
Oft dürfte es bei der Isolirung der Amidoester erwünscht sein, das lästige Ausfällen des Sn mit H_2S zu umgehen. Bei weniger empfindlichen und in Aether löslichen Substanzen kann man die wässrige Reductionslösung im Scheidetrichter mit viel überschüssigem $NaHCO_3$ versetzen und dann die Masse mit Aether schütteln. Während auf Zusatz von Soda nicht filtrirbare Emulsionen entstehen, ballt sich mit viel $NaHCO_3$ der Sn-Niederschlag zusammen und kann meistens ohne Filtriren direct vom Aetherextract abgelassen werden. Eventuell auflodernde geringe Emulsionen oder Sn-haltige Suspensionen im Aetherextract sind durch Filtriren mühelos wegzubringen.

---

p-Oxy-m-amidobenzoësäuremethylester.



p-Oxy-m-amidobenzoësäureäthylester.



Die p-Oxy-m-nitrobenzoësäure wurde mit Sn und HCl reducirt. Die Angaben von Barth[1]) zur Isolirung der Säure sind zu umständlich. Man erhält dieselbe aus der HCl-Lösung nach der Entfernung des Sn durch Zusatz von Natriumacetat.[2]) Die Säure krystallisirt aus H_2O in ganz beständigen grauen Nadeln und ist also nicht „ausserordentlich leicht zersetzlich". Das in mikroskopischen kleinen Drüschen aus Alkohol krystallisirende HCl-Salz schmilzt bei 143°. Seine wässrige Lösung wird von $FeCl_3$ unter Bildung eines braunrothen Niederschlages braun gefärbt.

Zur Darstellung der Ester wurde nun die reine Säure in Alkohol gelöst und diese Lösung mit HCl gesättigt, acht Stunden auf dem Wasserbade erwärmt und nach dem allgemeinen Verfahren (s. pag. 25) weiter verarbeitet.

Der Aetherextract liefert nach dem Verdunsten des Aethers die Ester in Form von filzigen Nadeln. Der Aethylester löst sich leicht in Alkohol, Aether, Essigäther, Aceton, schwer in Chloroform, Benzol,

---

1) J. p. 100. 371.

2) Die Angaben von Diepolder, der glaubte, auf diese Weise ein essigsaures Salz erhalten zu haben, sind unrichtig; B. 27. 1757.

Ligroin und krystallisirt aus Benzol in weissen filzigen Nadeln vom Schmp. 88—89°.

0,1331 g Substanz gaben 0,2902 g CO_2 und 0,0745 g H_2O.
0,1748 g Substanz gaben bei 11° und 727 mm 12,3 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
C 59,67 %	59,44 %
H 6,07	6,22
N 7,73	7,99

Der Methylester verhält sich ganz analog wie der Aethylester. Aus Chloroform krystallisirt derselbe in weissen Nadeln vom Schmp. 110—111°.

0,1543 g Substanz gaben 0,3251 g CO_2 und 0,0776 g H_2O.
0,1611 g Substanz gaben bei 12° und 723 mm 12,3 ccm N.

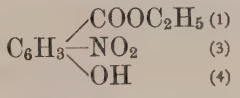
Berechnet:	Gefunden:
C 57,48 %	57,45 %
H 5,38	5,60
N 8,38	8,49

Das HCl-Salz krystallisirt aus Alkohol in weissen Nadeln, die bei 125° schmelzen.

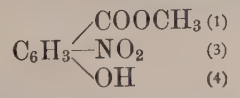
Eisenchlorid färbt die wässrige Lösung beider Ester grün und erzeugt einen schmutziggrünen Niederschlag.

Ein zweiter Weg, um zu diesen Estern zu gelangen, verlangte die Esterification der Nitrosäure und die darauf folgende Reduction des Nitroesters:

p-Oxy-m-nitrobenzoësäureäthylester.



p-Oxy-m-nitrobenzoësäuremethylester.



Man kocht die Nitrosäure mit der 10fachen Menge Alkohol nach Zusatz von $^1/_3$ conc. reiner H_2SO_4 acht Stunden auf dem Wasserbade, dunstet den Alkohol fort, versetzt mit H_2O und Na_2CO_3, filtrirt, wäscht die Masse mit H_2O und krystallisirt aus verdünntem Alkohol um.

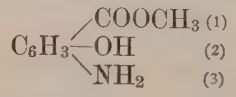
Der Aethylester[1]) ist schon beschrieben. Der Methylester ist ausser in Ligroin in allen gebräuchlichen Solutionsmitteln leicht löslich. Aus Alkohol und H_2O krystallisirt derselbe in schwach glänzenden Nadeln vom Schmp. 82°.

0,1600 g Substanz gaben bei 723 mm und 12° 10,5 ccm N.

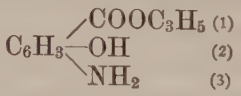
Berechnet:	Gefunden:
N 7,10 %	7,23 %

Die Reduction der Ester wurde mit $SnCl_2$ und alkoholischer HCl ausgeführt und verlief normal. Man trägt die Ester in die berechnete Menge alkoholischer $HClSnCl_2$-Lösung ein, erwärmt gelinde und dunstet nach Verlauf der Reaction die Reductionsflüssigkeit bis fast zur Trockne ein, nimmt in H_2O auf, entzinnt die warme Lösung und erhält mit Na_2CO_3 nach dem Aussalzen und Ausäthern die Ester fast quantitativ und rein.[2])

o-Amidosalicylsäuremethylester.



o-Amidosalicylsäureäthylester.



Die nach Hübner[3]) erhaltene HCl-Amidosalicylsäure wurde mit Alkohol und HCl nach dem allgemeinen Verfahren (s. pag. 25) esterificirt. Kochzeit zwei Tage. Der Aetherextract hinterlässt beim Verdunsten die Ester krystallinisch, aber etwas verunreinigt. Die Färbung verschwindet beim Kochen mit wenig Thierkohle und Alkohol.

Der Aethylester ist in allen gebräuchlichen Solutionsmitteln ausser Ligroin leicht löslich. Aus verdünntem Alkohol krystallisirt derselbe beim Verdunsten im Exiccator in langen weissen Nadeln, die bei 47° schmelzen.

---

1) Thieme, J. p. 434, 83.

2) Die bis hierher beschriebenen Verbindungen sind inzwischen auch von Anwers und Röhrig dargestellt worden. Die Reduction der Nitroester wurde in alkalischer Lösung mit activirtem Aluminium vorgenommen. Die Angabe des Schmp. für den Amido-p-oxybenzoësäureäthylester 101—102° dürfte unrichtig sein.

3) A. 195, 77.

0,1520 g Substanz gaben 0,3312 g CO_2 und 0,0862 g H_2O.
0,1728 g Substanz gaben bei 12° und 717 mm 12,3 ccm N.

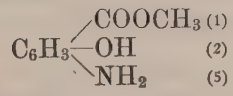
Berechnet:		Gefunden:
C	59,67 %	59,42 %
H	6,07	6,30
N	7,73	7,96

Der Methylester löst sich spielend in Alkohol, Benzol, Chloroform, Eisessig, Essigäther, Aceton und ist unlöslich in H_2O und Ligroin. Aus Benzol und Ligroin krystallisirt derselbe in derben weissen Nadeln vom Schmp. 90°. Eisenchlorid färbt die Lösung beider Ester braunroth und erzeugt einen braunen Niederschlag.

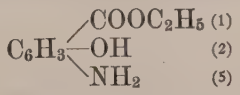
0,1432 g Substanz gaben 0,3019 CO_2 und 0,0698 H_2O.
0,1601 g Substanz gaben bei 13° und 727 mm 12,2 ccm N.

Berechnet:		Gefunden:
C	57,48 %	57,51 %
H	5,38	5,42
N	8,38	8,49

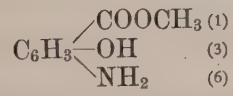
1-5-Amidosalicylsäuremethylester;



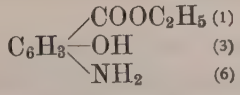
1-5-Amidosalicylsäureäthylester:



1-6-Amido-m-oxybenzoësäuremethylester:



1-6-Amido-m-oxybenzoësäureäthylester:

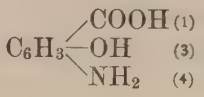


Diese Körper erhielt Gattermann[1]) durch Einwirkung des elektrischen Stromes auf die Lösungen der o- und m-Nitrobenzoësäureester in Vitriolöl.

1) Ber. 27, 1933.

Die ersteren zwei gewann ich aus der nach Hübner[1]) erhaltenen Säure durch Esterification mit Alkohol und HCl n. allg. Verfahren (s. pag. 25). Zur Darstellung der zwei letzteren ging ich von der m-Oxy-benzoësäure aus. Dieselbe wurde mit Diazobenzol gekuppelt; der Azofarbstoff reducirt und die erhaltene Amidosäure mit Alkohol und H_2SO_4 (nach pag. 25) esterificirt.

p-Amido-m-oxybenzoësäure:



Die nach der Vorschrift von Griess[1]) gewonnene Nitrosäure wird in überschüssiger HCl suspendirt (auf 1 g Substanz ca. 6 g 20 proc. HCl), Sn dazu gegeben (auf 1 g 2 g Sn) und diese Mischung auf dem Wasserbade erwärmt bis Reaction und Farbenwechsel stattfindet. Die Reductionsflüssigkeit wird hierauf mit H_2O verdünnt, auf ca. 70° erwärmt und mit H_2S gesättigt.

Das Filtrat vom Schwefelzinn wird auf dem Wasserbade eingedunstet und mit Natriumacetat die freie Säure gefällt. Aus verdünntem Alkohol krystallisirt dieselbe in braunen Blättchen, welche bei 176° dunkler werden und bei 216° schmelzen. Die Säure ist leicht löslich in Aceton, Alkohol, unlöslich in Benzol, Ligroin, Essigäther und Chloroform. Eisenchlorid färbt ihre wässrige Lösung tief dunkelblau und erzeugt dann einen braunen Niederschlag.

0,1732 g Substanz gaben bei 720 mm und 13° 14,4 ccm N.

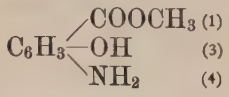
Berechnet:	Gefunden:
N 9,15 %	9,32 %

Verdampft man das Filtrat vom H_2S zur Trockene und krystallisirt die Masse aus conc. HCl um, so erhält man das HCl-Salz in lichtgrauen Nädelchen, die bei 219° schmelzen.

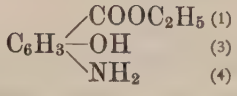
---

1) A. 195, 77.
2) B. 20, 406.

m-Oxy-p-amidobenzoësäuremethylester = Orthoform:



m-Oxy-p-amidobenzoësäureäthylester:



Die umkrystallisirte Säure wurde mit Alkohol und $^1/_3$ ihres Gewichtes reiner H_2SO_4 esterificirt nach pag. 25, Kochzeit 4^h, Extractionsmittel Aether.

Der Methylester ist sehr leicht löslich in Aether, Essigäther, Alkohol, Aceton, heissem Benzol, unlöslich in Ligroin und schwer löslich in H_2O. Aus Benzol oder H_2O krystallisirt derselbe in silberglänzenden Blättchen, die bei 120° schmelzen. Eisenchlorid färbt seine wässrige Lösung braun.

0,1535 g Substanz gaben 0,0756 g CO_2 und 0,3210 g H_2O.
0,1751 g Substanz gaben bei 11° und 722 mm 13,3 ccm N.

Berechnet:		Gefunden:
C	57,48 %	57,13 %
H	5,38	5,38
N	8,38	8,62

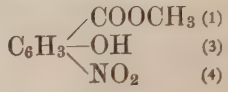
Der Aethylester ist in allen gebräuchlichen Solutionsmitteln ausser Ligroin, Chloroform und H_2O sehr leicht löslich, krystallisirt aus Chloroform und Ligroin in silberglänzenden Blättchen und schmilzt bei 98°. Eisenchlorid färbt seine wässrige Lösung braungelb.

0,1531 g Substanz gaben bei 11° und 722 mm 10,7 ccm N.
0,1331 g Substanz gaben 0,2902 CO_2 und 0,0745 H_2O.

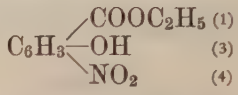
Berechnet:		Gefunden:
C	59,67 %	59,35 %
H	6,07	6,34
N	7,73	7,99

Die Darstellung des Aethylesters auf diesem Wege ging schlecht. Es wurde desshalb die Nitrosäure verestert und die Ester reducirt.

m-Oxy-p-nitrobenzoësäuremethylester.



m-Oxy-p-nitrobenzoësäureäthylester.



Die Nitrosäure wurde ganz analog wie die p-oxy-m-nitrobenzoësäure verestert. Die Ester zeigen auch ganz ähnliches Verhalten wie die der p-Säure, indem sie ausser von Ligroin und H_2O von allen gebräuchlichen Solventien spielend gelöst werden. Der Aethylester ist schon beschrieben.[1])

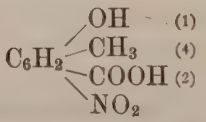
Der Methylester krystallisirt aus verdünntem Alkohol in hübschen Nadeln und schmilzt bei 92°.

0,2812 g gaben bei 13° und 725 mm 18,1 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N 7,10 %	7,25 %

Die Reduction dieser Nitroester erfolgte auf genau gleiche Weise wie die der p-Säureester und verlief vollkommen normal. Extractionsmittel: Aether.

Nitro-p-Kresotinsäure:



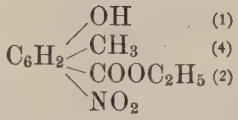
10 g p-Kresotinsäure vom Schmp. 151° werden in kaltem Eisessig gelöst und zu dieser Lösung eine Mischung von 6,5 g conc. reiner HNO_3 v. s. G. 1.40 mit ca. 10 ccm Eisessig unter Schütteln und Kühlen getropft. Man giesst die rothgelb gefärbte Reactionsflüssigkeit in kaltes H_2O und verdünnt, so lange noch eine gelbe Ausscheidung stattfindet. Der Nitrokörper wird auf Thon gebracht und aus verdünntem Alkohol oder aus Benzol umkrystallisirt. Man erhält ihn so in feinen blassroth gelb gefärbten feinen Nädelchen, die bei 175° schmelzen. Eisenchlorid erzeugt in der wässrigen Lösung der Nitro-p-Kresotinsäure eine dunkelkirschrothe Färbung, die auf Zusatz von Säuren verschwindet.

1) Thieme, J. pr. 43, 453.

0,3243 g Substanz gaben bei 13° und 726 mm 20,5 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N 7,10 %	7,31 %

Nitro-p-Kresotinsäureäthylester.

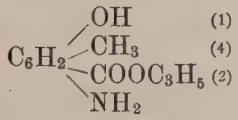


Die Nitrosäure wird in absolutem Alkohol gelöst und diese Lösung mit HCl gesättigt und nach dem allgemeinen Verfahren verarbeitet. Kochzeit 2—3 hr. Eine Extraction ist überflüssig. Der Ester krystallisirt aus Benzol in glänzenden blassgelben Blättchen und schmilzt bei 104—105°.

0,3124 g Substanz gaben bei 13° und 725 mm 17,4 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N 6,22 %	6,27 %

Amido-p-Kresotinsäureäthylester.



Der Nitroester wird mit conc. HCl übergossen und das dreifache der berechneten Menge Sn dazu gegeben und erwärmt. Das nach beendeter Reaction in der Kälte ausfallende Sn-Doppelsalz wird abfiltrirt und entzinnt. Mit $NaHCO_3$ fällt der freie Ester aus, der aus verdünntem Sprit in schneeweissen Nädelchen vom Schmp. 101° krystallisirt.

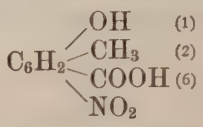
0,1604 g Substanz gaben bei 12° und 725 mm 10,4 ccm N.
0,196 g Substanz gaben 0,4427 CO_2 und 0,1199 H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
C 61,54 %	61,60 %
H 7,18	7,33
N 6,66	6,79

Das HCl-Salz fällt aus der alkoholischen Lösung beim Einleiten von HCl krystallisirt heraus und schmilzt bei 200° unter starker Bräunung.

Eisenchlorid färbt die wässrige Lösung des Esters braungelb und erzeugt einen schmutzig braunen Niederschlag.

Nitro-o-Kresotinsäure:

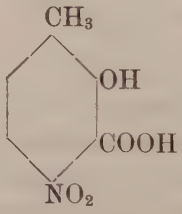


Zu 10 g in 50 g Eisessig suspendirter o-Krosotinsäure vom Schmp. 163—164° lässt man $6^1/_2$ g reine HNO_3 vom s. G. 1.40 mit 10 ccm Eisessig verdünnt tropfen. Die Temperatur steigt bis ca. 30°, die Flüssigkeit wird roth und es geht alles in Lösung. Man kühlt nach beendigter Reaction und giesst die Masse in H_2O. Aus verdünntem Alkohol krystallisirt die Säure in feinen, schwach röthlich gefärbten Nädelchen, die bei 199° schmelzen. Eisenchlorid färbt ihre wässrige Lösung dunkelkirschroth. Die Färbung verschwindet auf Zusatz von Säuren.

0,1614 g gaben bei 13° und 725 mm 10,75 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N 7,10 %	7,40 %

Die Säure liess sich nicht verestern und besitzt desshalb wahrscheinlich die Constitution



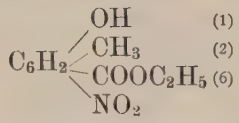
sofern V. Meyer's Gesetz hier befolgt wird.

Um zum Amidoester zu gelangen, musste die o-Kresotinsäure verestert, der erhaltene Ester nitrirt und der Nitrokörper reducirt werden.

Der von Pinner[1]) beschriebene o-Kresotinsäureester lässt sich nach bezüglichen Angaben in äusserst schlechten Ausbeuten erhalten. Verestert man die Säure mit absolutem Alkohol und HCl unter Zusatz von $^1/_4$ conc. H_2SO_5 nach pag. 25, so erhält man befriedigende Resultate.

1) B. 23, 2939.

Nitro-o-Kresotinsäureäthylester.

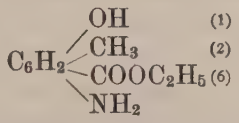


10 g Kresotinsäureäthylester werden in ca. 50 ccm Eisessig gelöst und diese Lösung mit einer Mischung von 5,3 g HNO_3 (s. G. 1.40) und 10 ccm Eisessig tropfenweise versetzt. Die Temperatur lässt man bis auf 50° steigen, kühlt dann und giesst in kaltes H_2O. Die ausgeschiedene harzige Masse wird beim Behandeln mit verdünntem Sprit und Aufpressen auf Thon krystallisationsfähig. Aus verdünntem Alkohol scheidet sich der Nitroester in feinen weissen Täfelchen vom Schmp. 63—64° aus.

0,2062 g Substanz gaben bei 12° und 725 mm 11,7 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
6,22 %	6,42 %

Amido-o-Kresotinsäureäthylester.



Man übergiesst den fein zerriebenen Nitroester mit conc. HCl und ca. 1/4 Vol. Aether und setzt Sn hinzu. Die Reduction findet dann in der Kälte statt.

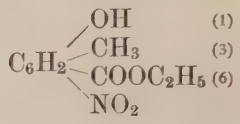
Bei event. Erwärmen kühle man ab. Das Sn-Doppelsalz wird nach längerem Stehen der Reductionsflüssigkeit ausgeäthert und der Aetherextract mit H_2O gewaschen. Nach dem Verdunsten des Aethers nimmt man das Doppelsalz in H_2O auf und fällt aus der entzinnten HCl-Lösung des Esters den letzteren mit $NaHCO_3$ und äthert aus. Aus verdünntem Sprit krystallisirt der Ester in weissen feinen Nädelchen und schmilzt bei 102°. Eisenchlorid färbt seine wässrige Lösung braunroth und erzeugt einen rothen Niederschlag.

0,1721 g gaben bei 12° und 725 mm 11,2 ccm N.

0,1512 g gaben 0,3419 CO_2 und 0,0885 H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
C 61,54 %	61,67 %
H 6,66	6,50
N 7,18	7,36

Nitro-m-Kresotinsäureäthylester.



Versuche, die m-Kresotinsäure vom Schmp. 177° zu nitriren und das Nitroprodukt zu esterificiren, lieferten quantitativ wie qualitativ allzu schlechte Resultate. Um zum Amidoester zu gelangen, erwies sich nachstehendes Verfahren als das zweckmässigste.

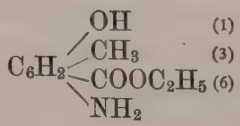
Der nach dem allgemeinen Verfahren mit Alkohol und HCl dargestellte ölige m-Kresotinsäureäthylester wird in Eisessig gelöst und eine Mischung von 5,37 g HNO_3 mit 10 ccm Eisessig zu dieser Lösung gegeben. Diese Mischung reagirt erst nach Zusatz von einigen Tropfen conc. H_2SO_4. Eine Erwärmung über 30° ist zu vermeiden. Der Nitrokörper krystallisirt beim Erkalten allmählich aus. — Noch besser eignet sich folgendes Verfahren:

Der Kresotinsäureäthylester wird bei 10° in reiner conc. H_2SO_4 gelöst und dazu die ber. Menge HNO_3 in 2 Vol. H_2SO_4 langsam unter beständigem Rühren getropft. Die Temperatur darf nicht über 0° steigen. Es entsteht dann eine gelbe Ausscheidung. Man giesst schliesslich die ganze Masse auf Eis und behandelt das sich ausscheidende harzige Reactionsprodukt mit verdünntem Sprit, bis dasselbe krystallinisch aussieht. Der Nitro-m-Kresotinsäureäthylester krystallisirt aus verdünntem Alkohol in feinen weissen Nadeln, die bei 73—74° schmelzen.

0,1342 g Substanz gaben bei 11° und 722 mm 7,6 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
6,22 %	6,40 %

Amido-m-Kresotinsäureäthylester.



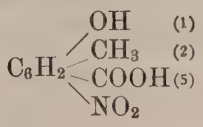
Man löst die Nitrosäure in Aether, fügt zu dieser Lösung das gleiche Vol. conc. HCl und reducirt in der Kälte mit Sn und lässt zur Vollendung der Reduction einige Stunden stehen. Die Reductions-

lösung wird hierauf mit überschüssigem $NaHCO_3$ im Scheidetrichter heftig geschüttelt, worauf sich der Sn-Niederschlag zusammenballt und leicht entfernen lässt. Der Aetherextract liefert beim Verdunsten den Ester, der in Aether, Chloroform, Benzol, heissem Ligroin, Essigäther, Aceton, heissem Alkohol leicht, in Ligroin, kaltem Alkohol und H_2O schwer löslich ist und aus Alkohol in langen weissen Nadeln, die bei 85° schmelzen, krystallisirt. Eisenchlorid erzeugt in der wässrigen Lösung des Esters eine schöne gelbbraune Färbung und nach einiger Zeit einen braunen Niederschlag.

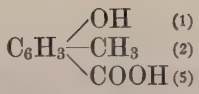
0,1813 g gaben bei 10° und 727 mm 11,7 ccm N.
0,1443 g gaben 0,3244 g CO_2 und 0,0885 g H_2O.

Berechnet:		Gefunden:
C	61,54 %	61,30 %
H	6,66	6,81
N	7,18	7,33

Nitrooxytoluylsäure.

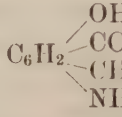


20 g Oxytoluylsäure



vom Schmelzpunkt 207° werden in Eisessig gelöst und mit einer Mischung von 7 g HNO_3 (s. G. 1.40) und Eisessig nach der Zutropfmethode unter Kühlung versetzt, wobei die Flüssigkeit braun wird. Dieselbe wird in H_2O eingetragen und dieses mit NaCl versetzt, wobei sich die Nitrosäure zum grössten Theile ausscheidet. Der Rest wird schliesslich mit Aether extrahirt. Nach dem Verdunsten des Aetherextractes scheidet sich der Rest der Nitrosäure ebenfalls in krystallinischem Zustande aus. Die Nitrooxytoluylsäure krystallisirt aus verdünntem Holzgeist in gelben Nadeln, die vorher erweichend bei 175° geschmolzen sind. Eisenchlorid erzeugt in ihrer wässrigen Lösung eine braune Färbung, die auf Zusatz von Säuren verschwindet.

HCl-Amidooxytoluylsäuremethylester:

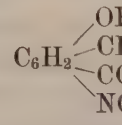


Die Nitrosäure wird mit Sn und HCl reducirt und die vom Sn befreite Reductionslösung so weit eingedunstet, bis sich das HCl-Salz der Säure krystallinisch ausscheidet. Es schmilzt bei 180—182° unter Zersetzung und wurde direct weiter verarbeitet. Sättigt man die methylalkoholische Lösung desselben mit HCl und kocht ca. 1 h unter Rückfluss, so hinterbleibt beim Eindunsten eine dunkle Masse, die man in H_2O aufnimmt. Mit $NaHCO_3$ fällt der freie Ester aus. Der Rest wird mit Aether extrahirt. Zur Reinigung wird der Ester in das HCl-Salz verwandelt, dieses mehreremale aus conc. HCl umkrystallisirt, darauf aus methylalkoholischer Lösung mit Essigäther ausgefällt, wobei es in weissen, schillernden Krystallblättchen erhalten wird, die bei 270° noch nicht schmelzen. Eisenchlorid färbt die Lösung des Salzes schön violett roth und erzeugt nach einiger Zeit einen braunrothen Niederschlag.

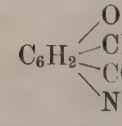
0,1340 g Substanz gaben bei 11,5° und 716 mm 8 ccm N.
0,1402 g Substanz gaben 0,0750 g H_2O und 0,25525 g CO_2.

Berechnet:		Gefunden:
C	49,77%	49,64%
H	5,53	5,94
N	6,45	6,68

α-Nitrooxytoluylsäure:



β-Nitrooxytolylsäure:



10 g Oxytoluylsäure (Kalle's Säure vom Schmp. 145—146°) werden mit 70 g Eisessig versetzt, worin sie sich nur theil-

weise lösen. Hierzu lässt man bei 10—15° eine Auflösung von 6,5 g HNO_3 (s. G. 1.40) in Eisessig tropfen. Die Oxytoluylsäure geht dabei in Lösung, die Flüssigkeit wird braunroth und die Temperatur der Reactionsmasse erhöht sich spontan auf ca. 30°. Nach einigem Stehen scheidet sich eine breiartige gelbe Masse ab, welche beim Verdünnen der Eisessiglösung mit Eis und H_2O noch zunimmt. Der Körper krystallisirt aus verdünntem Alkohol in feinen gelben Nädelchen, die bei 182° schmelzen. Er wurde als α-Nitrotoluylsäure bezeichnet.

0,1822 g Substanz gaben bei 16° und 712 mm 12 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N 7,10 %	7,19 %

Das Filtrat dieser Säure wird mit Aether extrahirt. Beim Verdunsten desselben hinterbleibt die β-Nitrooxytoluylsäure.

Dieselbe krystallisirt aus H_2O in weissen zu Drüsen vereinigten Prismen, die bei 100° erweichen, dann fest werden und bei 208° unter Dunkelfärbung und Gasentwickelung schmelzen.

Die Säure enthält ein Molekül H_2O, welches sie beim Trocknen im Exsiccator nicht verliert.

0,2036 g Substanz gaben bei 15° und 716 mm 12,2 ccm N.

Berechnet für $C_6H_2\begin{cases}CH_3\\OH\\COOH\\NO_2\end{cases} + H_2O$: Gefunden:

N 6,51 % 6,43 %

Während die α-Säure mit Eisenchlorid nicht reagirt, entsteht auf Zusatz von Eisenchlorid zur wässrigen Lösung der β-Säure eine schöne violette Färbung, welche auf Zusatz von Säuren verschwindet.

α-Amidooxytoluylsäuremethylester:

$$C_6H_2\begin{cases}OH & (1)\\CH_3 & (2)\\COOCH_3 & (3)\\NH_2 & (\alpha)\end{cases}$$

Die α-Nitrosäure wird mit Sn und HCl bei Wasserbadtemperatur reducirt, wobei sich ein weisses Reductionsprodukt abscheidet. Dieses löst man in H_2O und verdunstet die vom Sn befreite Reductionslösung, wobei das HCl-Salz der Amidosäure auskrystallisirt. Aus dem in H_2O gelösten HCl-Salz wird mit Natriumacetat die freie Säure gefällt,

die aus heissem H_2O in winzigen aus Nädelchen zusammengesetzten Wärzchen krystallisirt, die bei 202—204° unter Gasentbindung schmelzen. Das HCl-Salz wird mit Methylalkohol und HCl esterificirt. Beim Kochen scheidet sich das HCl-Salz des Esters ab. Dasselbe wird in H_2O aufgenommen und mit $NaHCO_3$ der freie Ester ausgefällt. Derselbe krystallisirt aus Chloroform in Nädelchen, die bei 124—125° schmelzen und sich leicht dunkel färben. Zur Analyse wurde das HCl-Salz benützt:

0,1732 g gaben bei 14° und 718 mm 12,4 ccm N; 0,1422 g gaben 0,3111 g CO_2 und 0,0787 g H_2O.

Berechnet für $C_6H_2{<}^{OH}_{CH_3}{<}^{COOCH_3} - NH_2HCl$:

		Gefunden:
C	59,67 %	59,68 %
H	6,07	6,15
N	7,73	7,95

β-Amidooxytoluylsäure:

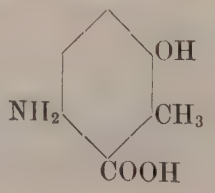
$C_6H_2{<}^{OH\ (1)}_{CH_3\ (2)}{<}^{COOH\ (3)}_{NH_2\ (\beta)}$

Die β-Nitrooxytoluylsäure wurde in ein Gemisch von alkoholischer wässriger HCl mit Sn und etwas $SnCl_2$ bei Wasserbadtemperatur reducirt. Beim Eindunsten der mit H_2S vom Sn befreiten Reductionslösung scheidet sich das HCl-Salz der Säure aus, welches aus H_2O und etwas HCl in weissen lamellenartigen Prismen krystallisirt. Auf Zusatz von essigsaurem Natron zur wässrigen Lösung des salzsauren Salzes fällt die freie Säure aus, welche aus sehr viel heissem H_2O in Prismen krystallisirt, die bei 221—222° unter Dunkelfärbung und Gasentwickelung schmelzen und sich leicht bräunen.

0,1908 g gaben bei 713 mm und 16° 15 ccm N.

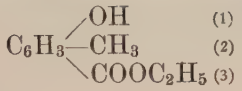
Berechnet:	Gefunden:
N 8,38 %	8,47 %

Die Säure lässt sich nicht esterificiren und hat wohl im Hinblick auf V. Meyer's Gesetz die Constitution:



Um den β-Ester zu erhalten, wurde ein anderer Weg eingeschlagen: die Oxytoluylsäure wurde esterificirt, der Ester nitrirt und das Gemisch der entstandenen zwei Nitroester getrennt und dann reducirt.

Oxytoluylsäureäthylester:

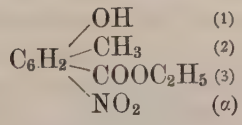


Die Oxytoluylsäure vom Schm. 207° wurde mit absolutem Alkohol und HCl nach pag. 25 esterificirt. Der mit verdünnter Soda und hernach mit H_2O geschüttelte Aetherextract hinterlässt beim Verdunsten den Ester als Oel, welches zu weissen prismatischen Krystallen erstarrt, die bei 69° schmelzen.

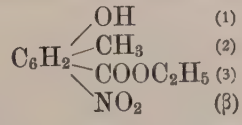
0,1622 g gaben 0,3958 g CO_2 und 0,0981 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
C 66,67 %	66,59 %
H 6,67	6,72

α-Nitrooxytoluylsäureäthylester:



β-Nitrooxytoluylsäureäthylester:



8 g Oxytoluylsäureäthylester werden in Eisessig gelöst mit 4,4 g HNO_3 (s. G. 1.4), die ebenfalls in Eisessig gelöst werden, tropfenweise unter Kühlung nitrirt, wobei die Flüssigkeit roth wird und auf Zusatz von H_2O Krystalle abscheidet, die man abfiltrirt und aus Benzol umkrystallisirt, wobei sich der β-Nitrooxytoluylsäureäthylester in schwach gelb gefärbten prismatischen Nadeln vom Schmp. 143—145° abscheidet.

0,19565 g Substanz gaben bei 16,5° und 712 mm 11,4 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N 6,22 %	6,35 %

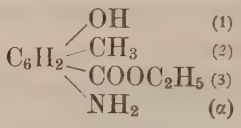
Beim Verdunsten des Filtrats hinterbleibt ein Rückstand, der erstarrt und aus Sprit umkrystallisirt den α-Nitrooxytoluylsäureäthylester vom Schmp. 72° in gelben Nadeln abscheidet.

Derselbe wurde auch durch Esterificirung der α-Nitrooxytoluylsäure mit der 10fachen Menge absoluten Alkohol und der gleichen Menge reiner conc. H_2SO_4 bei vierstündiger Kochzeit erhalten.

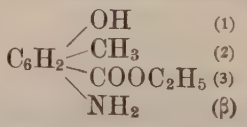
0,1800 g Substanz gaben bei 14° und 718 mm 10,2 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
6,22 %	6,29 %

α-Amidooxytoluylsäureäthylester:



β-Amidooxytoluylsäureäthylester:



Beide Nitroester wurden mit alkoholischem HCl und Sn reducirt. In beiden Fällen schied sich nach der Reduction ein weisses Zn-Doppelsalz aus, das in H_2O aufgenommen wurde. Nach der Entfernung des Sn wird der Ester in HCl-Lösung mit $NaHCO_3$ gefällt.

Beim β-Ester wurde der Rest durch Aussalzen und Ausäthern gewonnen.

Eisenchlorid färbt die Lösung des α-Amidooxytoluylsäuremethylesters wie die des Aethylesters violett und erzeugt einen schwarzblauen Niederschlag. Dagegen geben weder die freie β-Amidooxytoluylsäure, noch der Aethylester mit Eisenchlorid Farbreactionen.

Der α-Amidooxytoluylsäureäthylester krystallisirt aus Chloroform in prismatischen Nadeln vom Schmp. 109—110°.

0,29985 g Substanz gaben bei 16° und 713 mm 19,8 ccm N.
0,2351 g Substanz gaben 0,14325 H_2O und 0,5333 CO_2.

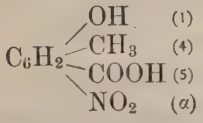
Berechnet:	Gefunden:
C 61,54 %	61,86 %
H 6,66	6,77
N 7,17	7,23

Der β-Ester krystallisirt aus Benzol in hellgelb gefärbten, federartig gruppirten Krystallen, die bei 113° schmelzen.

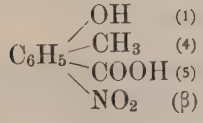
0,1922 g Substanz gaben bei 16° und 720 mm 12,8 ccm N.
0,1522 g Substanz gaben 0,3414 g CO_2 und 0,0913 g H_2O.

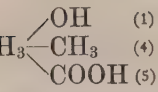
	Berechnet:	Gefunden:
C	61,54 %	61,18 %
H	6,66	6,74
N	7,17	7,43

α-Nitrooxytoluylsäure:



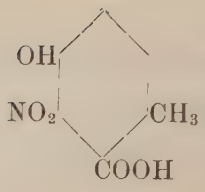
β-Nitrooxytoluylsäure:



15 g Oxytoluylsäure: 

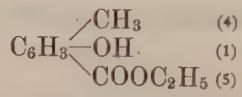
(Kalle's Säure vom Schmp. 186—187°) werden mit 100 g Eisessig übergossen, wobei ein Theil ungelöst bleibt und mit einer Eisessiglösung von 9 g HNO_3 (s. G. 1.4) tropfenweise bei ca. 10° nitrirt. Ist etwa die Hälfte HNO_3 eingetragen, so lässt man die Flüssigkeit sich selber auf ca. 20° erwärmen; dabei findet Rothfärbung und vollständige Auflösung der Säure statt. Hernach kühlt man wieder auf 10° ab und führt die Nitrirung bei dieser Temperatur zu Ende. Schliesslich lässt man die Temperatur noch einmal auf ca. 20° steigen und versetzt die Reactionsmasse nun mit H_2O, wobei sich 3,6 g α-Nitrooxytoluylsäure abscheiden, die aus Sprit in gelben glänzenden Nadeln vom Schm. 163—164° krystallisirt.

Aus dem Filtrat dieser Säure lassen sich mit Aether 12—13 g der β-Nitrooxytoluylsäure extrahiren, welche aus Essigäther in bernsteingelben derben Prismen vom Schmp. 196—197° krystallisiren. Diese Säure lässt sich nicht esterificiren und hat desshalb wahrscheinlich die Constitution:



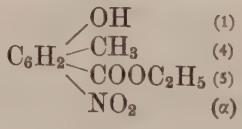
Um zum β-Amidoester zu glangen, wurde desshalb der analoge Weg eingeschlagen wie oben bei dem Amido-β-Oxytoluylsäureäthylester.

Oxytoluylsäureäthylester:

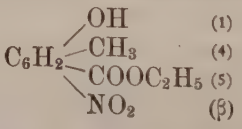


Die Oxytoluylsäure vom Schmp. 186—187° wurde ganz analog wie die Toluylsäure vom Schmp. 146° verestert. Der Aetherextract hinterlässt eine weisse compacte krystallinische Masse, die bei 67° schmilzt.

α-Nitrooxytoluylsäureäthylester:



β-Nitrooxytoluylsäureäthylester:



12 g des Esters werden in Eisessiglösung mit einem Gemisch von 6,5 g HNO_3 (s. G. 1.4) und Eisessig tropfenweise bei 10° nitrirt. Die Flüssigkeit wird dabei gelb und nachdem alle HNO_3 zugetropft ist, steigt die Temperatur auf 35° und nun wird die Flüssigkeit roth und scheidet auf Zusatz von H_2O ein theilweise erstarrendes Oel ab. Man extrahirt die Reactionsmasse alsdann mit Aether. Beim Verdunsten desselben hinterbleibt ein dickflüssiges rothes Oel, worin Krystalle sich ausscheiden, die vom Oel abgesaugt werden. Die Krystalle (4,2 g) wurden als α-Nitrooxytoluylsäureäthylester erkannt. Denselben erhält man nämlich auch durch Esterificirung der α-Nitro-

säure mit Alkohol und HCl. Er krystallisirt aus Alkohol in gelben Nadeln, die bei 77—79° schmelzen.

0,3335 g Substanz gaben bei 18° und 717 mm 20,6 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N 6,22 %	6,57 %

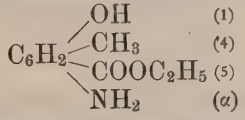
Das Oel lieferte folgende analytische Daten:

0,2878 g gaben bei 16° und 720 mm 16,4 ccm N.

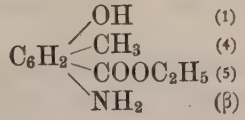
Berechnet:	Gefunden:
6,22 %	6,28 %

Dasselbe ist daher und in Anbetracht, dass der aus ihm gewonnene Amidoester resp. das HCl-Salz anders krystallisirt und andern Schmp. hat als der α-Ester als β-Nitroester anzusprechen.

α-Amidooxytoluylsäureäthylester:



β-Amidooxytoluylsäureäthylester:



Beide Nitroester wurden mit alkoholischem HCl und Sn reducirt, der Alkohol verdunstet, der Rückstand in H_2O aufgenommen, das Sn entfernt und $NaHCO_3$ zugesetzt, wobei die Ester ausfallen. Der α-Amidooxytoluylsäureäthylester krystallisirt aus verdünntem Alkohol in prismatisch glänzenden Nadeln vom Schm. 92—94°.

Eisenchlorid färbt reine wässrige Lösung violettroth.

0,1922 g Substanz gaben bei 16° und 720 mm 12,8 ccm N.

0,15225 g Substanz gaben 0,3385 g CO_2 und 0,0960 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
C 61,54 %	61,72 %
H 6,66	6,97
N 7,17	7,34

Das HCl-Salz scheidet sich aus der alkoholischen Lösung auf Zusatz von Essigäther ab.

Der β-Amidooxytoluylsäureäthylester wird zur Reinigung in das HCl-Salz übergeführt, welches aus wässriger HCl oder aus Sprit in weissen Kryställchen ausfällt, die bei 110—111° unter Zersetzung schmelzen. Aus der wässrigen Lösung des gereinigten HCl-Salzes fällt der freie Ester bei Zusatz von $NaHCO_3$ aus. Schmp. 52°.

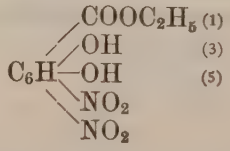
Eisenchlorid erzeugt in der wässrigen Lösung des Esters einen schmutziggelben Niederschlag.

Zur Analyse wurde das HCl-Salz benützt.

0,1825 g Substanz gaben 0,1047 g H_2O und 0,3468 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
C 51,94 %	51,83 %
H 6,07	6,37

Dinitroresorcylsäureäthylester.



Die Angaben von Barth und Senhofer[1]) über die Eigenschaften, sowie die Darstellung des Ausgangsmaterials sind sehr mangelhaft.

Die α-Resorcylsäure wurde nach allgemeinem Verfahren (pag. 25) mit Alkohol und HCl esterificirt und der Ester so in guter Ausbeute gewonnen. Derselbe krystallisirt aus Benzol und Chloroform in feinen zu Drüsen vereinigten Nädelchen, die bei 127° schmelzen. Barth und Senhofer krystallisirte den Körper aus verdünntem Alkohol und gibt den Schmp. „unter 100°“ an.

Dieser Ester wurde nun einer Unzahl von Nitrirungsversuchen unterworfen. Es gelang niemals den Mononitroresorcylsäureester zu erhalten. Das bei Anwendung der berechneten Menge HNO_3 entstandene Oel enthielt stets unveränderte Substanz. Nitrirungen mit der doppelten Menge der berechneten HNO_3 führten endlich zu einem festen Körper, der aber als Dinitroresorcylsäureester erkannt wurde.

Man löst 10 g Ester bei —15 bis —10° am Rührwerk in ca. 200 conc. reiner H_2SO_4 und lässt dazu vorsichtig eine Mischung von

---

1) Senhofer und Barth, B. 31. 298.

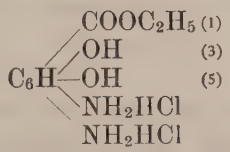
10,5 g HNO_3 mit 100 g conc. H_2SO_4 so zutropfen, dass die Temperatur nie über —5° steigt. Die Reactionsmasse färbt sich dann rein gelb. Nachdem alle HNO_3 zugesetzt ist, lässt man noch so lange rühren, bis ein gelber krystallinischer Körper sich ausscheidet. Die ganze Reactionsmasse wird nun vorsichtig auf Eis gegossen, der ungelöste Körper auf Thon gepresst, in Alkohol aufgenommen und mit H_2O wieder gefällt. Aus Benzol und Ligroin oder verdünntem Sprit krystallisirt der Dinitroresorcylsäureäthylester in glänzenden gelben Nadeln, die bei 135—136° schmelzen.

I. 0,248 g Substanz gaben bei 12° und 715 mm 22,9 ccm N.
II. 0,2710 g Substanz gaben bei 12° und 71 mm 24,9 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N 10,29 %	10,28 %
	10,29

Der Ester lässt sich auch nach Verfahren bei pag. 26 gewinnen, wobei er beim Verdunsten des Essigäthers auskrystallisirt.

HCl-Diamidoresorcylsäureäthylester.



Man löst den Dinitroester in alk. HCl vollständig auf, fügt etwas mehr als die berechnete Menge Sn portionsweise zu der Lösung, wobei die Reaction stürmisch vor sich geht.

Sobald die Flüssigkeit nicht mehr gelb aussieht, wird das unverbrauchte Sn sammt Verunreinigungen abfiltrirt und die HCl alkohol. Lösung vorsichtig auf dem Wasserbade unter Einleiten von CO_2 bis zu kleinem Volumen eingedampft.

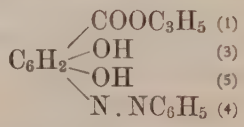
Man verdünnt dann mit viel H_2O und fällt das Sn mit H_2S in der Kälte, filtrirt möglichst rasch und versetzt mit der berechneten Menge Natriumacetat und äthert sofort aus, wäscht den Aetherextract schnell zweimal mit H_2O, versetzt denselben sofort mit $CaCl_2$ und schüttelt energisch bis alles H_2O absorbirt ist.

In die vom $CaCl_2$ abgegossene Lösung leitet man sofort vollständig trockenes HCl-Gas, worauf die HCl-Diamidoverbindung in weissen Krystallen ausfällt, die beim Abfiltriren sofort verschmieren.

Wird die ganze Masse auf Thon gegossen oder der Aether in einem mit Paraffin und KOH gefülltem Exiccator durch Evacuiren entfernt, so bleiben die Krystalle zwar fest, werden aber rasch roth. In jedem Lösungsmittel geht die Zersetzung schon in der Kälte vor sich. Da der Körper wegen seiner rapiden Veränderlichkeit nicht umkrystallisirt werden konnte, sah ich von einer Analyse desselben ab.

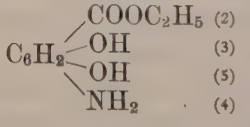
Um zum Monoamidoresorcylsäureester zu gelangen, versuchte ich noch die Resorcylsäure zu nitriren; das Nitroprodukt zu esterificiren und den Nitroester zu reduciren. Da keine brauchbaren Körper zu erhalten waren, wurde schliesslich der α-Resorcylsäureäthylester mit Diazobenzolchlorid gekuppelt und der Versuch gemacht, durch Reduction des Azokörpers die gewünschte Verbindung zu gewinnen.

Azobenzol-α-Resorcylsäureäthylester:



10 g α-Resorcylsäureäthylester wurden in die vierfache Menge verdünnter NaOH bei 10° eingetragen und die berechnete Menge Diazobenzolchlorid bei der nämlichen Temperatur zugesetzt. Die Lösung wird prachtvoll rothgelb gefärbt und nach dem Ansäuern in der Kälte fällt der Azokörper als braune amorphe Masse aus. Der Farbstoff konnte krystallisirt nicht erhalten werden und wurde durch Auflösen in sehr verdünnter NaOH in der Kälte und Wiederausfällen mit Säure gereinigt.

Monoamido-α-Resorcylsäureäthylester:



Wird der Azokörper in der Kälte mit $HClSnCl_2$ Eisessiglösung reducirt und die entzinnte Reductionsmasse mit Natriumacetat versetzt, so lässt sich durch Extraction mit Aether ein anilinfreies Reactionsprodukt in Form einer rothen amorphen Masse isoliren. Dieselbe verschmiert sofort und repräsentirt zweifellos den gesuchten Ester.

Obwohl alle Experimente, einen Monoamidoresorcylsäureester zu gewinnen, fehlschlugen, so wurde doch im Hinblick auf das Interesse, welches die Verbindung bot, versucht, wenigstens ein methylirtes Derivat des Esters herzustellen.

Werden nach Meyer[1]) ein Molekül α-Resorcylsäure in methylalkoholischer Lösung mit drei Molekülen KOH und drei Molekülen CH_3J unter Rückfluss erhitzt, bis die alkoholische Reaction verschwunden ist, der Alkohol dann fortgedunstet und die Reactionsmasse nach Zusatz von H_2O ausgeäthert, so bleibt in der wässrigen Lösung das Natriumsalz der Dimethylresorcylsäure. Dem Aetherextract wird mit verdünnter NaOH der Monomethyl-α-Resorcylsäureester entzogen. Beim Verdunsten des Aethers hinterbleibt dann ein Körper, der bei 298° überdestilliren und zu grossen Krystallen erstarren soll, die bei 81° schmelzen.

Bei genauer Einhaltung dieser Vorschrift erhielt ich an Stelle der letzterwähnten Verbindung compacte weisse Krystalle, die bei 43—44° schmelzen und bei 270—275° sieden.

Bei wiederholter Destillation im Vacuum blieb der Schmelz- und Siedepunkt constant. Die Analyse stimmt auf den Meyer'schen Dimethyl-α-Resorcylsäuremethylester. Die Angaben von Meyer über diesen Ester dürften daher unrichtig sein.

0,087 g Substanz gaben 0,3187 g CO_2 und 0,0807 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
C 61,22%	61,51%
H 6,12	6,34

Es wurde nun versucht, von diesen methylirten Verbindungen aus zu einem Dimethyl-mono-amido-α-Resorcylsäureester oder zu einem Monomethyl-mono-amido-α-Resorcylsäureester zu gelangen. Der letztere hat die gleichen unerquicklichen Eigenschaften, wie der oben erwähnte Amido-α-Resorcylsäureester. Die Anführung der missglückten Experimente möge mir daher erspart bleiben.

Um zum Amido-dimethyl-α-Resorcylsäureester zu gelangen, hat sich folgender Weg als am zweckmässigsten erwiesen:

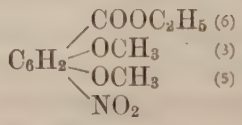
Dimethylresorcylsäure ⟶ Nitrodimethylresorcylsäure ⟶ Nitrodimethylresorcylsäureester ⟶ Amidoester.

Die Nitrodimethyl-α-Resorcylsäure erhält man in den besten Ausbeuten und am reinsten, wenn die Dimethyl-α-Resorcylsäure

1) M. 8, 430.

rücksichtslos in Eisessiglösung mit reiner HNO_3 (s. G. 1.5) unter Erwärmen bis zur beginnenden Gasentwicklung nitrirt wird. Bei rascher Abkühlung krystallisirt dann die Verbindung aus.

Nitrodimethyl-α-Resorcylsäureäthylester:

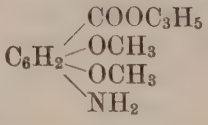


Die Nitrosäure wird mit alkoholischem HCl so lange auf dem Wasserbade erhitzt, bis sich auch in der Wärme Krystalle des Esters ausscheiden. Beim Erkalten krystallisirt aller Ester aus. Aus Alkohol oder Aether gewinnt man denselben in schönen blassgelben Nadeln, die bei 130° schmelzen.

0,2657 g Substanz gaben bei 11° und 726 mm 13,3 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N 5,49 %	5,69 %

Amidodimethyl-α-Resorcylsäureäthylester:



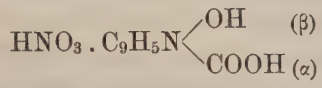
Man trägt den blassgelben Nitroester in der Kälte in HCl-$SnCl_2$ Eisessiglösung (s. pag. 27) (ca. zweifach berechneten Menge) ein und rührt mit Motor so lange, bis die Masse schneeweiss aussieht und eine Probe der fein vertheilten Substanz in verdünnter NaOH (zur Entfernung des Sn) aufgenommen und mit Aether extrahirt in verdünnter HCl sich gänzlich löst.

Das in Eisessig sehr schwer lösliche Sn-Doppelsalz wird abfiltrirt, mit Aether gewaschen, in verdünntem NaOH eingetragen und der freie Amidoester ausgeäthert. Der Aetherextract wird in der Kälte verdunstet, wobei der Ester in schönen zu Drüsen vereinigten Nadeln krystallisirt. Der Ester wird von allen gebräuchlichen Solventien spielend aufgenommen und ist krystallinisch nur durch Verdunsten des Lösungsmittels in der Kälte zu erhalten. Schmp. 49—50°. Das HCl-Salz, das durch Einleiten von HCl in den Aetherextract erhalten wird, krystallisirt aus Aceton oder Aether in feinen weissen Nädelchen. Eisenchlorid färbt die wässrige Lösung des Esters violettroth.

0,3245 g Substanz gaben bei 10° und 729 mm 18,9 ccm N. 0,1511 g Substanz gaben 0,3235 g CO_2 und 0,0905 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
C 58,67 %	58,39 %
H 6,66	6,65
N 6,22	6,65

NHO_3-Oxychinolincarbonsäure:



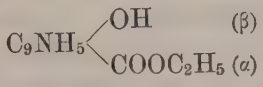
Wird nach Schmitt und Engelmann[1]) die Oxychinolincarbonsäure mit HNO_3 v. s. G. 1.2 zusammengerieben und dann auf höchstens 70° erwärmt, so löst sich die Säure theilweise, und beim Erkalten der klaren Lösung scheidet sich das Nitrat in gelben Nadeln aus. Da nach diesem Verfahren nebenbei Dinitrooxychinolin entsteht, so sind die Ausbeuten schlecht. Ein allgemeines Verfahren zur Darstellung von Salzen der Oxy-chinolincarbonsäuren ist Folgendes:

Man erwärmt die Säure mit so viel Alkohol und der berechneten Menge der bezüglichen Säure, bis sich alles gelöst hat. Beim Erkalten krystallisirt das betr. Salz dann aus.

Hiernach habe ich mir reines HNO_3-Salz der Oxychinolincarbonsäure dargestellt und dasselbe nach Schmitt und Engelmann durch Dirigiren mit der doppelten Menge Eisessig auf dem Wasserbade zu nitriren versucht. Schmitt und Engelmann, die in grossem Masstab gearbeitet haben, geben zwar an, schlechte Ausbeuten an Nitrosäure erhalten zu haben. Ich bemühte mich jedoch, als ich mit kleinen Mengen operirte, vergebens, auch nur eine geringe Menge Nitrosäure nachzuweisen.

Um zum Amidoester zu gelangen, esterificirte ich die Säure, nitrirte die Ester und reducirte letztere.

Oxychinolincarbonsäureäthylester:



Die Oxychinolincarbonsäure lässt sich sehr schwer esterificiren. Da die Säure H_2O-haltig ist, versuchte ich die Esterificirung mit

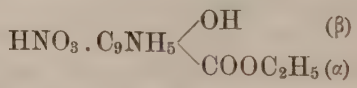
1) B. 20. 2693.

ihrem H_2SO_4-Salz auszuführen: 10 g des nach dem oben angeführten Verfahren erhaltenen getrockneten schwefelsauren Salzes wurden in ca. 400 g absolutem Alkohol gelöst und einen Tag auf dem Wasserbade gekocht. Nach vorsichtigem Eindunsten des Alkohols auf $^1/_4$ des ursprünglichen Volumens versetzt man nach dem Erkalten die Reactionsmasse mit verdünntem $NaHCO_3$ und wäscht den entstehenden Niederschlag, der aus Ester besteht, mehrere Mal mit H_2O. Das ausgeätherte Filtrat scheidet auf Zusatz von Essigsäure die unveränderte Säure wieder aus, die von Neuem verarbeitet wird. Der Aetherextract enthält den Rest des Esters. Derselbe krystallisirt aus Benzol und Ligroin in 1 cm langen Nadeln, die einen Stich ins Grüne haben und bei 87° schmelzen. Eisenchlorid erzeugt in der wässrigen Lösung des Esters eine grüne Färbung, die bei Zusatz von Säure braun wird.

0,1216 g Substanz gaben bei 12° und 723 mm 7 ccm N.

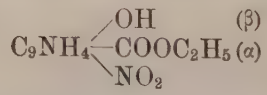
Berechnet:	Gefunden:
N 6,45 %	6,49 %

HNO_3-Oxychinolincarbonsäureäthylester:



Löst man obigen Ester in Eisessig und fügt die berechnete Menge HNO_3 hinzu, so fällt bei Aetherzusatz das HNO_3-Salz des Esters aus.

Nitrooxychinolincarbonsäureäthylester:



Erwärmt man das salpetersaure Salz des Oxychinolincarbonsäureäthylesters in Eisessig vorsichtig bis auf ca. 50°, so krystallisiren beim Erkalten gelbe Nädelchen aus, die trotz mehrmaligem Umkrystallisiren aus Eisessig und dann aus Alkohol nie einen einheitlichen Schmelzpunkt aufweisen und unter dem Mikroskope starke Verunreinigungen zeigen, die nicht zu entfernen sind. Wahrscheinlich bestehen diese Nädelchen aus einem Gemisch von Dinitrooxychinolin und dem gesuchten Ester.

Bessere Resultate lieferte der Methylester:

Oxychinolincarbonsäuremethylester:

$$C_9NH_5\begin{matrix}OH & (\beta)\\ COOCH_3 & (\alpha)\end{matrix}$$

10 g Oxychinolincarbonsäure wurden in ca. 250 ccm Methylalkohol suspendirt und trockene HCl bis zur Sättigung in der Kälte eingeleitet. Hierzu fügt man ca. 2 ccm conc. reine H_2SO_4 und kocht zwei Tage, bis fast alles in Lösung gegangen ist, filtrirt heiss vom Ungelösten (unveränderte HCl-Säure) und dampft das Filtrat vorsichtig bis zur Hälfte seines Volumens ein (vollständiges oder zu weit gehendes Eindunsten liefert Oxychinolin und Schmieren), versetzt nach dem Erkalten mit verdünnter Na_2CO_3 und zerreibt und wäscht die ausfallende Masse anhaltend mit verdünnter Na_2CO_3 und dann mit H_2O (wodurch die Oxychinolincarbonsäure und ihre schwer löslichen Natriumsalze entfernt werden).

Den Rest entzieht man dem Filtrat mit Chloroform. Beim Versetzen des Filtrats mit Essigsäure kann man die unveränderte Säure wieder gewinnen.

Die Ausbeuten sind nicht gut, doch erheblich besser als beim Aethylester.

Der Oxychinolincarbonsäuremethylester löst sich leicht in Aceton, Chloroform, Aethyl- und Methylalkohol, Essigäther, schwer in Benzol, Ligroin, H_2O und Aether. Er krystallisirt aus Benzol in derben weissen Prismen, welche bei 140° schmelzen. Mit Eisenchlorid gibt der Ester die beim Aethylester erwähnte Farbreaction.

0,1510 g Substanz gaben 0,3616 g CO_2 und 0,0576 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
C 65,02 %	65,31 %
H 4,43	4,23

Nitrooxychinolincarbonsäuremethylester:

$$C_9NH_4\begin{matrix}COOCH_3 & (\alpha)\\ OH & (\beta)\\ NO_2 & \end{matrix}$$

Der Oxychinolincarbonsäuremethylester wird in Eisessig gelöst und zu dieser Lösung die berechnete Menge 7,5 % HNO_3 Eisessiglösung gefügt. Man erwärmt auf dem Wasserbade vorsichtig längere

Zeit bis 50°. Die Flüssigkeit färbt sich nach und nach tief gelbroth. Beim Erkalten krystallisirt das essigsaure Salz in schönen gelben Nadeln aus, die nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus Eisessig bei 92° schmelzen.

Bringt man das essigsaure Salz in viel H_2O und erwärmt, so wird der Ester in Freiheit gesetzt. Derselbe ist in Aether und Chloroform ohne Färbung leicht löslich, während das essigsaure Salz sich in Aether nicht, in Chloroform aber mit stark gelber Farbe löst.

Das essigsaure Salz verliert bei ca. 140° die Essigsäure und hat daher gleichen Schmelzpunkt wie der Ester. Es löst sich spielend in heissem Alkohol, Aceton, Essigäther, Benzol und ist unlöslich in Ligroin und Aether und H_2O. Mit verdünnter Na_2CO_3 und verdünnter $NaHCO_3$ bildet der Ester schwer lösliche Natriumsalze.

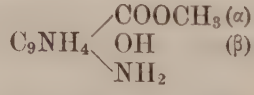
Beide Nitrooxychinolincarbonsäureester geben mit Eisenchlorid in wässriger Lösung grünschwarze Niederschläge, die auf Zusatz von Säuren nicht verschwinden.

Zur Analyse wurde das essigsaure Salz benützt:

0,1918 Substanz gaben bei 11° und 726 mm 14,8 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N 9,09 %	8,77 %

Amidooxychinolincarbonsäuremethylester:



Der fein verriebene essigsaure Nitroester wird in der Kälte in das Vierfache der berechneten Menge HCl-$SnCl_2$ Eisessiglösung eingetragen. Es bildet sich sofort das Sn-Doppelsalz des unveränderten Esters. Man rührt nun unter Kühlung so lange mit Motor, bis die Masse zu einem dicken, schneeweissen schweren Brei (dem Sn-Doppelsalz des Amidoesters) erstarrt. Diese Masse wird abfiltrirt und mit Aether gewaschen, wobei die beim Verdunsten des Aethers sich bildende Feuchtigkeit die Substanz etwas roth färbt.

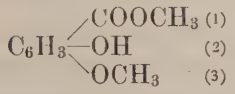
Das Sn-Doppelsalz wird in H_2O aufgenommen und die blutrothe Lösung mit H_2S in der Kälte entzinnt. Aus der entzinnten Lösung fällt der Amidoester auf Zusatz von $NaH.CO_3$ in der Kälte als sehr voluminöse gelbe Masse aus, die schnell filtrirt und gewaschen wird.

Der Ester löst sich leicht in Alkohol, heissem Chloroform, Essigäther, Aceton und ist schwer löslich in H_2O, Ligroin und Benzol. Aus Benzol krystallisirt derselbe in winzig kleinen, aus Nädelchen zusammengesetzten Wärzchen. Schmp. 120—121°. Eisenchlorid färbt seine wässrige Lösung braungelb.

0,0810 g Substanz gaben bei 13° und 727 mm 9,2 ccm N.
0,1542 g Substanz gaben 0,345 g CO_2 und 0,0630 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
C 60,66 %	60,47 %
H 4,58	4,54
N 12,84	12,74

Guajakolcarbonsäuremethylester:

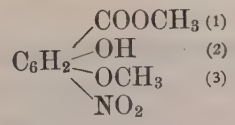


Die Guajakolcarbonsäure wurde mit Methylalkohol und HCl esterificirt. Beim Eindunsten und nachherigen Erkalten der HCl alkoholischen Lösung schied sich schon der Ester aus, der aus Methylalkohol in $^1/_2$ cm langen, derben, weissen Prismen krystallisirt, die bei 73° schmelzen. Eisenchlorid erzeugt in seiner wässrigen Lösung eine blaue Färbung, die auf Zusatz von Säuren verschwindet.

0,1655 Substanz gaben 0,3606 CO_2 und 0,0801 H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
C 59,34 %	59,42 %
H 5,49	5,38

Nitroguajakolcarbonsäuremethylester:



Der Ester wird in Eisessig gelöst und diese Lösung mit der berechneten Menge einer 7,5proc. HNO_3-Eisessigmischung versetzt. Die Reactionsmasse erwärmt sich spontan auf ca. 35° und rasch, theilweise schon in der Kälte, scheidet sich der Nitroester in schönen gelben Nadeln aus, die aus Alkohol und H_2O umkrystallisirt bei 135°

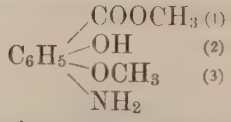
schmelzen. Der Rest wird beim Verdünnen des Filtrats mit H_2O gewonnen.

Der Ester wird von Aether, Benzol, Chloroform, Essigäther, Aceton, heissem Alkohol, heissem verdünnten Eisessig leicht gelöst, nur Ligroin nimmt denselben nicht auf.

0,1955 g Substanz gaben bei 11° und 712 mm 11,3 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N 6,16 %	6,45 %

Amidoguajakolcarbonsäuremethylester:



Wird der Nitroester in die berechnete Menge HCl-$SnCl_2$-Eisessiglösung eingetragen und schwach erwärmt, so geht alles in Lösung und beim Erkalten krystallisirt das Sn-Doppelsalz des Amidoesters in prachtvollen weissen Nadeln aus, die man abfiltrirt und mit Ligroin wäscht. Die entzinnte Lösung dieser Krystalle wird mit $NaHCO_3$ versetzt und rasch ausgeäthert.

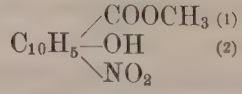
Beim Verdunsten des Aethers in der Kälte krystallisirt der Ester in hübschen schwachgelben langen Nadeln. Derselbe ist nur schwer löslich in kaltem Ligroin und Benzol, woraus er in Nadeln krystallisirt, die bei 130° schmelzen.

Eisenchlorid färbt seine wässrige Lösung braungelb.

0,1526 g Substanz gaben bei 10° und 712 mm 10,2 ccm; 0,1620 g Substanz gaben 0,3240 g CO_2 und 0,0831 g H_2O.

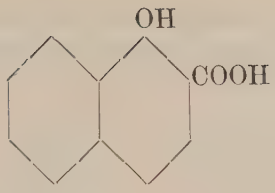
Berechnet:	Gefunden:
C 54,82 %	54,55 %
H 5,58	5,69
N 7,10	7,46

Nitro-α-naphtolcarbonsäuremethylester:



Die Darstellung des α-Naphtolcarbonsäureesters mit Alkohol und conc. H_2SO_4 nach Schmitt und Burkhard[1]) lieferte schlechte Ausbeuten. Die α-Naphtolcarbonsäure vom Schmp. 185°:

1) Schmitt und Burkhard, B. 20, 2700.



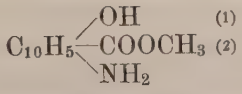
wurde nach allgemeinem Verfahren pag. 25 mit Alkohol und HCl und $^1/_4$ conc. reine H_2SO_4 esterificirt. Kochzeit: ein Tag. Extractionsmittel: Aether.

Wird dieser Ester in Eisessig gelöst und diese Lösung mit der 7,5proc. HNO_3-Eisessigmischung (s. pag. 26) erwärmt, so fällt beim Erkalten der Nitrokörper in gelben Nadeln fast vollständig aus. Den Rest erhält man beim Verdünnen des Filtrats mit H_2O. Aus Eisessig krystallisirt der Nitroester in schwach gelben Nadeln, die bei 161° schmelzen.

0,1878 g Substanz gaben bei 12° und 715 mm 10 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
5,66 %	5,94 %

Amidonaphtolcarbonsäuremethylester:



Der sehr fein gepulverte Nitroester wird in das Vierfache der berechneten Menge HCl-$SnCl_2$-Eisessiglösung (s. pag. 27) eingetragen und der dünne Brei so lange mit der Turbine gerührt, bis die gelbe Farbe der suspendirten Masse vollständig verschwunden ist und der Niederschlag fein weiss und krystallinisch aussieht. Die silberglänzenden Blättchen des Sn-Doppelsalzes werden abfiltrirt, mit Aether gewaschen und H_2O aufgenommen. Wird die entzinnte Lösung mit $NaCO_3$ versetzt, so fällt der Ester als voluminöse gelbe Masse aus. Man extrahirt mit Aether, wäscht den Extract mit $NaHCO_3$ und H_2O und lässt den Aether in der Kälte verdunsten.

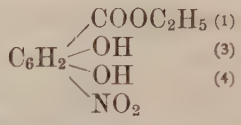
Der Ester ist bezüglich der gebräuchlichen Solventien nur in H_2O und Ligroin schwer löslich und krystallisirt aus Benzol und Ligroin in gelben Wärzchen oder auch in grossen Oktoëdern. Schmp. 128—129°.

Mit Eisenchlorid reagirt derselbe merkwürdigerweise nicht.

0,1030 g Substanz gaben bei 120 und 717 mm 9 ccm N.
0,1620 g Substanz gaben 0,3951 g CO_2 und 0,0774 H_2O.

Berechnet:		Gefunden:
C	66,36 %	66,52 %
H	5,06	5,30
N	6,47	6,71

Nitroprotocatechusäureäthylester:



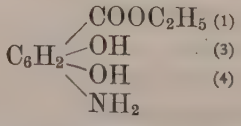
Der nach dem allgemeinen Verfahren (s. pag. 25) gewonnene Protocatechusäureester ergab nach den üblichen bisher benutzten Nitrirungsmethoden ein öliges Nitrirungsprodukt. Folgender Weg führte zu einem krystallisirenden Körper:

10 g des Esters werden in ca. 200 ccm Essigäther gelöst und mit einem gekühlten Gemisch von 5,2 g HNO_3 in 20 ccm Essigäther versetzt und auf dem Wasserbade erwärmt, bis die Reactionsflüssigkeit einen rothgelben Farbenton aufweist. Dieselbe giesst man in H_2O, fügt event. noch Aether hinzu und wäscht mit H_2O. Beim Verdunsten des Extractes hinterbleibt der Nitroester in zwar festem, aber doch stark verunreinigtem Zustande. Zur Entfernung der Verunreinigungen wäscht man das Rohprodukt mit Chloroform und giesst die Masse auf Thon. Hierauf krystallisirt man zweimal aus Chloroform und erhält den Ester in prachtvollen zu kleinen Drüschen vereinigten Nädelchen, die bei 165° schmelzen.

0,1985 g gaben bei 10° und 714 mm 11,2 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
6,16 %	6,23 %

Amidoprotocatechusäureäthylester:



Beim Eintragen des umkrystallisirten Nitroesters in die berechnete Menge HCl-$SnCl_2$-Eisessiglösung geht derselbe unter Erwärmen

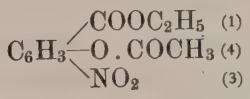
in Lösung, wobei die anfangs gelbrothe Farbe in Hellgelb umschlägt. Beim Erkalten krystallisirt theilweise das Sn-Doppelsalz aus, das man in H_2O aufnimmt und entzinnt. Das Filtrat vom Schwefelzinn wird mit $NaHCO_3$ und NaCl versetzt, rasch ausgeäthert und der Aetherextract in der Kälte verdunstet, wobei der Ester krystallinisch und weiss zurückbleibt. Das Filtrat vom Sn-Doppelsalz, das noch Ester enthält, wird ebenfalls entzinnt und die Reductionslösung auf dem Wasserbade bis auf $^1/_3$ ihres Volumens eingedunstet, worauf das HCl-Salz des Esters in schönen weissen Blättchen, welche bei 220° schmelzen, auskrystallisirt.

Der Amidoprotocatechusäureäthylester, der in allen gebräuchlichen Solutionsmitteln ausser Benzol und Ligroin leicht löslich ist, krystallisirt aus einer Mischung der beiden letztern in schwachrosa gefärbten Nadeln vom Schmp. 89—90°. Eisenchlorid färbt seine wässrige Lösung braungelb.

0,1046 g Substanz gaben bei 16° und 713 mm 6,5 ccm N.
0,1422 g Substanz gaben 0,2812 g CO_2 und 0,0730 g H_2O.

Berechnet:		Gefunden:
C	54,82 %	54,89 %
H	5,58	5,70
N	7,10	6,79

Acetyl-p-oxy-m-nitrobenzoësäureäthylester:

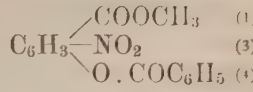


Zu einer Lösung von 2 g p-Oxy-m-nitrobenzoësäureäthylester in 10 g Pyridin werden 4 g Essigsäureanhydrid gefügt. Diese Mischung wird 5 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wird die Masse mit viel H_2O und verdünnter Na_2CO_3 versetzt und der ausfallende, halbfeste, ölige Körper anhaltend mit Soda und dann mit H_2O gewaschen und auf Thon gebracht. Wird das Rohprodukt in Aether aufgenommen und mit wenig Thierkohle gekocht, so krystallisirt beim Verdunsten des Aethers die Verbindung in compacten Rosetten. Schmp. 50°.

0,2120 g Substanz gaben bei 12° und 716 mm 11,4 ccm N.

Berechnet:		Gefunden:
N	5,53 %	5,92 %

Benzoyl-p-oxy-m-nitrobenzoësäuremethylester:

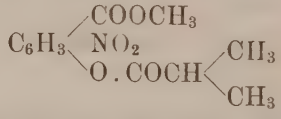


Der p-Oxy-m-nitrobenzoësäuremethylester wird mit der $1^1/_2$fachen Menge Benzoylchlorid über freier Flamme unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und so lange gekocht, bis die HCl-Entwickelung beendet ist. Das Reactionsprodukt wird nach dem Erkalten mit H_2O und Soda versetzt. Das ausfallende Oel erstarrt dann allmählich und wird nach dem Auswaschen mit H_2O auf Thon gebracht und schliesslich aus Alkohol umkrystallisirt, wobei man hübsche weisse Nadeln erhält, welche bei 95° schmelzen.

0,3022 g Substanz gaben bei 13° und 725 mm 12,6 ccm N.

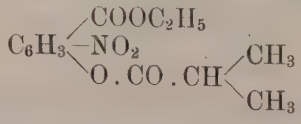
Berechnet:	Gefunden:
N 4,65 %	4,69 %

Isobutyryl-p-oxy-m-nitrobenzoësäuremethylester:



Man erhitzt den Nitro-p-oxy-benzoësäuremethylester mit der dreifachen Menge Isobutyrylchlorid, so lange sich noch HCl entwickelt. Die Reactionsmasse wird mit H_2O versetzt, mit NaOH alkoholisch gemacht und ausgeäthert. Der mit verdünnter NaOH und H_2O gewaschene Aetherextract hinterlässt beim Verdunsten des Aethers die in der Ueberschrift genannte Verbindung, ein farbloses, dickflüssiges Oel, das direct weiter verarbeitet werden konnte.

Isobutyryl-p-oxy-m-nitrobenzoësäureäthylester:



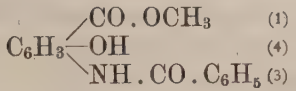
Man löst den Nitro-p-oxybenzoësäureäthylester in Pyridin auf, kühlt sehr stark, tropft dann das $1^1/_2$—2fache der berechneten Menge

Isobutyrylchlorid langsam zu und wartet so lange, bis das Lösungsmittel nach längerer Zeit nicht mehr dunkelgelb und das ausgeschiedene HCl-Pyridin weiss erscheint. Hierauf gibt man H_2O zu der Reactionsmasse und säuert mit HCl an. Man äthert dann aus und wäscht den Aetherextract zweimal mit verdünnter HCl (zur Entfernung des Pyridins) und zweimal mit verdünnter NaOH (zur Entfernung des unveränderten Nitroesters) und dann mit H_2O, trocknet denselben mit $CaCl_2$ und verdunstet den Aether, wobei obiger Ester als farbloses Oel zurückbleibt.

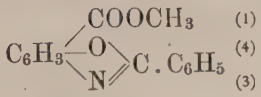
0,2411 g Substanz gaben bei 10° und 729 mm 10,8 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N 4,98 %	5,11 %

Benzoyl-m-amido-p-oxybenzoësäuremethylester:



Anhydrobenzoyl-p-oxy-m-amidobenzoësäuremethylester:

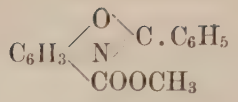


Der umkrystallisirte Benzoyl-p-oxy-m-nitrobenzoësäuremethylester wird portionsweise und unter Kühlung in die berechnete Menge HCl alkoh. $SnCl_2$-Lösung eingetragen. Die Reactionsmasse scheidet beim Verdünnen mit H_2O einen weissen Niederschlag aus. Eventuell auftretende gelbe harzige Masse wird mit H_2O behandelt, bis sie fest wird und weiss aussieht. Der Niederschlag, welcher die obigen zwei Körper und Spuren von Sn enthält, wird abfiltrirt, zur Trennung der Substanzen in H_2O suspendirt und NaOH zugetropft, wobei der eine Körper und das Sn in Lösung geht.

Der abfiltrirte und getrocknete Körper krystallisirt aus Alkohol in weissen Nadeln, die bei 157 – 158° schmelzen.

0,090 g Substanz gaben bei 11° und 727 mm 4,6 ccm N.
0,1188 g Substanz gaben bei 13° und 717 mm 6,2 ccm N.
I. 0,1608 g Substanz gaben 0,4198 CO_2 und 0,0688 g H_2O.
II. 0,1458 g Substanz gaben 0,3757 CO_2 und 0,0630 H_2O.
III. 0,1608 g Substanz gaben 0,4204 CO_2 und 0,07255 g H_2O.

Für

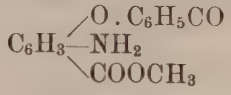


Berechnet:		Gefunden:		
		I.	II.	III.
C	71,15 %	71,17 %	70,86 %	71,31 %
H	4,35	4,75	4,70	5,0
N	5,53	5,81	—	5,81

Die Verbindung ist in Aether löslich und bildet weder mit Säuren noch mit Basen Salze.

Wird das alkalische Filtrat dieser Verbindung rasch mit HCl angesäuert, so fällt ein weisser Körper aus. Derselbe wird aus Methylalkohol umkrystallisirt. Man gewinnt ihn so in winzigen zu kleinen Drüsen vereinigten Blättchen, die bei 241 ° schmelzen.

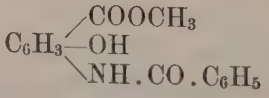
Die Verbindung gibt nur mit Basen Salze und ist in Aether unlöslich im Gegensatz zum Anhydrokörper. Die analytischen Daten stimmen auf die Formel:



0,1625 g Substanz gaben bei 10 ° und 714 mm 7,4 ccm N; 0,09575 g Substanz gaben 0,23359 CO_2 und 0,04355 H_2O.

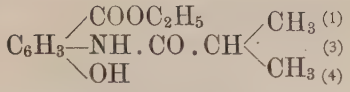
Berechnet:		Gefunden:
C	66,42 %	66,49 %
H	4,79	5,04
N	5,16	5,12

Das Verhalten der Verbindung gegen Alkalien und Säuren (in Säuren ist sie unlöslich, in NaOH löslich) beweist, dass eine Wanderung des Benzoyls stattgefunden hat und der Verbindung die Formel:

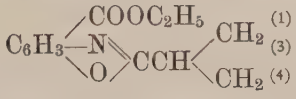


zukommt.

Isobutyryl-p-amido-m-oxybenzoësäureäthylester:



Anhydroisobutyryl-p-oxy-m-amidobenzoësäureäthylester:



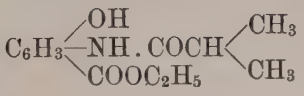
Man trägt den Isobutyryl-p-oxy-m-nitrobenzoësäureäthylester in die berechnete Menge HCl-$SnCl_2$-Lösung ein und gibt hierzu so viel Aether, bis das Gemisch sich erwärmt, kühlt und schüttelt dann die Masse so lange, bis alles Oel in Lösung gegangen ist, verdünnt hernach mit H_2O und nimmt das dabei sich ausscheidende farblose Oel mit Aether auf. Der Aetherextract, der die obigen zwei Körper und Sn enthält, wird zur Entfernung des letzteren mit Natriumacetat geschüttelt, wobei die Sn-Verbindungen ohne Emulsionen ausfallen und leicht abgelassen werden können.

Um nun die Körper im ätherischen Extract zu trennen, wird derselbe mit verdünnter NaOH geschüttelt und hierauf mit H_2O gewaschen. Die vom Aether abgelassene alkalische Lösung wird nochmals mit Aether extrahirt und dann rasch in der Kälte angesäuert, worauf eine Verbindung ausfällt, die aus Alkohol oder Benzol in prächtigen weissen Nadeln krystallisirt, die bei 135—136° schmelzen.

0,1553 g Substanz gaben bei 13° und 725 mm 7,4 ccm N.
0,1288 g Substanz gaben 0,0795 g H_2O und 0,2925 g CO_2.

Berechnet für $C_6H_{17}NO_4$:	Gefunden:
C 62,15%	61,87%
H 6,77	6,88
N 5,57	5,36

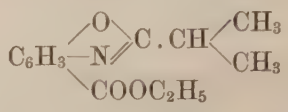
Da sich die Substanz in NaOH löst und mit Säuren keine Salze bildet, ist ihr die Formel:



beizulegen.

Der Aetherextract wird mit $CaCl_2$ getrocknet, der Aether im Vacuum entfernt und das restirende Oel im Vacuum destillirt. Unter

715 mm Druck destillirt dasselbe bei 20° in farblosen Tropfen. Die Analysen stimmen auf die Formel:

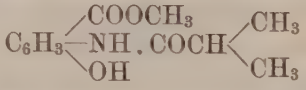


0,2874 g Substanz gaben bei 11° und 717 mm 15,8 ccm N.
I. 0,3215 g Substanz gaben 0,7844 g CO_2 und 0,1995 H_2O.
II. 0,2100 g Substanz gaben 0,5117 g CO_2 und 0,12475 g H_2O.

Berechnet:		Gefunden:	
		I.	II.
C	66,95 %	66,54 %	66,46 %
H	6,43	6,89	6,60
N	6,00	6,03	

Die Unlöslichkeit des Körpers in Säuren und in Alkalien bestätiget diese Formel.

Isobutyryl-m-amido-p-oxybenzoësäuremethylester:



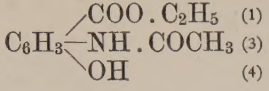
Bei der Reduction des Isobutyryl-p-oxy-m-nitrobenzoësäuremethylesters mit $SnCl_2$ und alkoholischer HCl in der Kälte schied sich ein weisses krystallinisches Pulver aus der Reductionsflüssigkeit aus. Dasselbe ist in Säuren unlöslich, in Alkohol löslich und repräsentirt den am N acylirten Ester. Die dem Anhydrobutyryl-p-oxy-m-amidobenzoësäureäthylester entsprechende Verbindung wurde der entzinnten Reductionslösung nach Zusatz von Alkali mit Aether entzogen und nach dem Verdunsten desselben als Oel erhalten, das aber nicht weiter untersucht wurde. Der feste Körper krystallisirt aus Alkohol in kurzen, weissen Prismen die bei 157° schmelzen.

0,1424 g Substanz gaben 0,3145 g CO_2 und 0,0884 g H_2O.

Berechnet:		Gefunden:
C	60,76 %	60,24 %
H	6,32	6,89

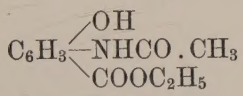
Ein mit aktivirtem Aluminium und Aether und H_2O ausgeführter Reductionsversuch ergab nur letztere krystallinische Verbindung.

Acetyl-p-oxy-m-amidobenzoësäureäthylester:



Der fein gepulverte Acetyl-p-oxy-m-nitrobenzoësäureäthylester wurde in die berechnete Menge alkoh. HCl-$SnCl_2$-Lösung eingetragen. Dabei geht fast alles in Lösung und es erwärmt sich die Reductionsmasse. Nach einiger Zeit krystallisirt das Sn-Doppelsalz aus, welches in H_2O aufgenommen und entzinnt wird. Das Filtrat vom Schwefelzinn wird nach dem Versetzen mit Natriumbicarbonat und Kochsalz ausgeäthert. Der Aetherextract hinterlässt beim Verdunsten (in der Kälte) einen zwar krystallisirten aber noch sehr unreinen Körper.

Nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus Chloroform bildet die Verbindung schöne weisse Nadeln, die bei 137° schmelzen. Der Körper ist nur schwer löslich in Ligroin und Chloroform. Viel H_2O und daher viel verdünnte Säure löst denselben ebenfalls. Da er aber der sauren Lösung mit Aether entzogen werden kann und mit Säuren also keine Salze bildet, von verdünntem Alkohol dagegen gelöst wird, so muss ihm in Uebereinstimmung mit der Analyse die Formel:



beigelegt werden.

0,2042 g Substanz gaben bei 13° und 720 mm 11,8 ccm N.
0,072 g Substanz gaben 0,1555 g CO_2 und 0,038 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
C 59,19 %	58,91 %
H 5,83	5,86
N 6,27	6,53

Reductionen des bezüglichen Nitroesters mit HCl-$SnCl_2$-Eisessiglösung (s. pag. 27) mit aktivirtem Aluminium in wässrigätherischer Lösung führten auch stets nur zu der gleichen Verbindung, während die Bildung des Anhydroesters niemals beobachtet werden konnte.